



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO MEIO TERAPÊUTICO
EM MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho submetido por
Juliana Bastos Schneider
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO MEIO TERAPÊUTICO
EM MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho submetido por
Juliana Bastos Schneider
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

Setembro de 2019

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana”*

Carl Gustav Jung

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Doutora Isabel Margarida Costa, agradeço por todo apoio, disponibilidade e orientação prestadas ao longo da elaboração desta monografia. Foi um prazer tê-la como orientadora.

Ao meu pai Otto, meu grande mestre, agradeço o apoio incondicional, incentivo, preocupação, ensinamentos e valores partilhados ao longo de toda a minha vida.

À memória de minha querida mãe Sonya, agradeço seus conselhos, ensinamentos e exemplos que servem de alicerce para as minhas realizações.

Ao meu marido Matheus, agradeço por todo apoio, paciência, incentivo e companheirismo partilhados. Obrigada por embarcar nesta aventura e estar ao meu lado em todos os momentos.

Agradeço a toda minha família e amigos, em especial meus irmãos Guilherme e Otinho, e meu sobrinho João Guilherme, por todo apoio, amizade e por tornarem minha vida mais leve e feliz.

Aos amigos, colegas do curso, professores e colaboradores desta instituição agradeço as vivências, experiências e ensinamentos partilhados. Desejo muito sucesso e felicidades a todos.

Muito obrigada!

RESUMO

Em 1822, Justinus Kerner, um médico, poeta alemão e um dos mais importantes pioneiros no estudo da toxina botulínica, foi o primeiro a publicar uma pesquisa na qual desenvolveu a hipótese de utilizar esta toxina para fins terapêuticos. Atualmente, quase dois séculos após esta observação, as aplicações terapêuticas da toxina botulínica estão em expansão em Medicina Dentária, e constantemente estão a surgir novos estudos sobre este potente e versátil fármaco.

A toxina botulínica do tipo A é a toxina biológica mais potente, tem uma difusão limitada no local injetado e sua ação é reversível com o tempo. Estas propriedades farmacológicas favoráveis, juntamente com seus efeitos terapêuticos polivalentes, permitem o uso deste fármaco em diversas aplicações em Medicina Dentária, nomeadamente bruxismo, sialorreia, implantologia e disfunções temporomandibulares tais como dor miofascial, hipertrofia do músculo masséter e luxação da articulação temporomandibular. Apesar de ainda com grau de evidência discutível, os estudos demonstram que os tratamentos com a toxina botulínica, não são considerados como primeira linha, mas apresentam resultados promissores nestas aplicações, quando realizados por um clínico qualificado.

No entanto, estes resultados positivos devem ser interpretados com cautela, visto que ainda há muitas questões relacionadas com esta toxina no organismo humano, tal como evidenciado em recentes estudos sobre os potenciais riscos de alterações ósseas mandibulares após aplicações de toxina botulínica nos músculos mastigatórios.

Com o intuito de confirmar a real segurança e eficácia do uso terapêutico da toxina botulínica nas diversas aplicações em Medicina Dentária, verifica-se a necessidade da realização de novos estudos baseados em níveis mais elevados de evidência científica.

Pretende-se com esta monografia proceder à revisão de literatura científica acerca das atuais aplicações terapêuticas da toxina botulínica na Medicina Dentária.

Palavras-chave: toxina botulínica, medicina dentária, sialorreia, implantes dentários.

ABSTRACT

In 1822, Justinus Kerner, a German doctor, poet and one of the most important pioneers in the study of botulinum toxin, was the first to publish a research in which he developed the hypothesis of using this toxin for therapeutic purposes. Today, almost two centuries after this observation, the therapeutic applications of botulinum toxin are expanding in dentistry, and new studies on this powerful and versatile drug are constantly emerging.

Botulinum toxin type A is the most potent biological toxin, it has a limited diffusion in the injected place and its action is reversible with time. These favorable pharmacological properties, together with its polyvalent therapeutic effects, allow the use of this drug in various applications in dentistry, including bruxism, sialorrhoea, implantology and temporomandibular dysfunctions such as myofascial pain, hypertrophy of the masseter muscle and dislocation of the temporomandibular joint. Although the degree of evidence is still debatable, the studies show that treatments with botulinum toxin are not considered as first line, but present promising results in these applications, when performed by a qualified clinician.

However, these positive results should be interpreted with caution, since there are still many issues related to this toxin in the human body, as evidenced in recent studies on the potential risks of mandibular bone changes following applications of botulinum toxin to masticatory muscles.

In order to confirm the real safety and efficacy of the therapeutic use of botulinum toxin in the various applications of dentistry, there is a need for further studies based on higher levels of scientific evidence.

The aim of this monograph is to review the scientific literature on the current therapeutic applications of botulinum toxin in dentistry.

Keywords: botulinum toxin, dentistry, sialorrhea, dental implants.

ÍNDICE GERAL

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Índice de Siglas	11
I. Introdução	13
II. Desenvolvimento	17
1. Toxina Botulínica	17
1.1. Perspetiva histórica	17
1.2. Botulismo	20
1.3. Estrutura e tipos	21
1.4. Mecanismo de ação	23
1.5. Farmacocinética	27
1.6. Imunogenicidade	27
1.7. Considerações sobre os produtos.....	28
1.8. Produtos comercializados	29
1.9. Indicações	31
1.10. Riscos e efeitos adversos	33
1.11. Contra indicações e interações medicamentosas	36
2. Uso da toxina botulínica como meio terapêutico em Medicina Dentária	39
2.1. Disfunções temporomandibulares	39
2.1.1. Dor miofascial	46

2.1.2. Hipertrofia do músculo masséter	49
2.1.3. Luxação da articulação temporomandibular	52
2.2. Bruxismo	55
2.3. Sialorreia	58
2.4. Implantes dentários	61
III. Conclusão	65
IV. Bibliografia	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Justinus Kerner (1786-1862), médico e poeta alemão. Pintura a óleo de Alexander Bruckmann, 1844	17
Figura 2: Representação da TB-A. O domínio de ligação (Hc) da cadeia pesada (HC) está marcado em vermelho; em verde é o domínio de translocação (Hn) da cadeia pesada (HC) e em azul é o domínio catalítico da cadeia leve (LC)	23
Figura 3: Esquema mostrando o mecanismo de ação muscular da TB. Em A, quando a liberação da acetilcolina na fenda sináptica ainda não foi inibida; em B, quando a liberação da acetilcolina foi inibida pela ação da toxina botulínica A sobre a proteína da membrana sináptica SNAP-25	25
Figura 4: Locais das aplicações de TB: 3 pontos no músculo masséter e 2 pontos no músculo temporal, bilateralmente	36
Figura 5: Relação entre fatores etiológicos e contribuintes que levam a sintomas de DTM.....	40
Figura 6: Distribuição das aplicações de Botox® nos músculos masséter e temporal	45
Figura 7: Principais sítios de irradiação da dor em PG habituais. (A) Músculo Masséter – refere dor para os dentes inferiores; (B) Músculo Temporal – refere dor para os dentes superiores e (C) Músculo Trapézio – refere dor para trás da orelha, têmporas e ângulo da mandíbula	47
Figura 8: Redução do masséter em um caso representativo, no início, e em 1, 3 e 6 meses após o tratamento. O lado direito do músculo foi tratado com ONA, e o lado esquerdo foi tratado com NBT	50
Figura 9: Imagens de tomografia computadorizada tridimensional de um caso representativo, no início, e em 3 e 6 meses após o tratamento. O lado direito do músculo foi tratado com ONA, e o lado esquerdo foi tratado com NBT	51
Figura 10: (a) Foto inicial; (b) Após um mês da primeira aplicação de TB; (c) Após um mês da segunda aplicação de TB; (d) Após seis meses da cirurgia	52
Figura 11: (A) Guia de agulha fabricada por CAD/CAM; (B) Guia posicionado em boca; (c) Injeção de TB guiada por eletromiografia com auxílio da guia de agulha.....	54
Figura 12: Sítios de aplicações da TB na glândula parótida	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Evolução histórica da descoberta e desenvolvimento da TB	18
Tabela 2: Proteínas de ligação alvo da TB de acordo com o serotipo	26
Tabela 3: Características dos principais produtos atuais de TB	30
Tabela 4: Usos terapêuticos da TB tipo A e B em medicina	32
Tabela 5: Efeitos adversos locais e sistêmicos resultantes do tratamento com TB	34
Tabela 6: Contra indicações da TB	37
Tabela 7: Taxonomia das DTM	41

ÍNDICE DE SIGLAS

AAOP: Associação americana de dor orofacial (*American Association of Orofacial Pain*)

ATM: Articulação temporomandibular

CAD/CAM: Desenho assistido por computador / manufatura assistida por computador (*computer-aided design / computer-aided manufacturing*)

CBCT: Tomografia computadorizada de feixe cônico (*cone beam computed tomography*)

Cm: Centímetros

DC-TMD: Critérios de diagnósticos para distúrbios temporomandibulares (*diagnostic criteria for temporomandibular disorders*)

DTM: Disfunção temporomandibular

HC: Cadeia pesada (*heavy chain*)

Hc: Domínio de ligação da cadeia pesada

Hn: Domínio de translocação da cadeia pesada

HSA: Albumina sérica humana (*human serum albumin*)

kDa: Kilodalton

LC: Cadeia leve (*light chain*)

MLD50: Dose letal mínima (*minimum lethal dose*)

NBT: Nabota[®]

OHIP-14: Perfil do impacto na saúde bucal – 14 (*oral health impact profile – 14*)

ONA: Onabotulínica A

PG: Ponto de gatilho

QoL: Qualidade de vida (*quality of life*)

RDC: Critérios de diagnóstico de pesquisa (*research diagnostic criteria*)

RMMA: Atividade muscular mastigatória rítmica (*rhythmic masticatory muscle activity*)

SNAP-25: *Synaptosomal protein*

SNARE: *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*

SNC: Sistema nervoso central

TB: Toxina botulínica

TB-A: Toxina botulínica do tipo A

U: Unidade

VAMP: Proteína de membrana associada à vesícula (*vesicle associated membrane protein*)

VAS: Escala visual analógica para dor (*visual analog scale for pain*)

I. INTRODUÇÃO

Como consequência do intenso interesse em pesquisa científica básica e clínica, a toxina botulínica (TB) ou neurotoxina botulínica, é considerada um dos agentes terapêuticos mais versáteis da medicina moderna, poucos fármacos têm indicações tão expressivas quanto esta toxina (Barbosa & Barbosa, 2017; Jankovic, 2017).

A TB é o produto da fermentação de bactérias do gênero *Clostridium*, que são formadoras de esporos, anaeróbias e Gram-positivas. Tal toxina apresenta um mecanismo de ação específico, que se caracteriza pelo bloqueio da libertação de acetilcolina no terminal nervoso do músculo, contribuindo assim, para uma diminuição da contração muscular (Canales, Câmara-souza, Amaral, Garcia, & Manfredini, 2017; Pirazzini, Rossetto, Eleopra, & Montecucco, 2017). Para além dos músculos esquelético e liso, a TB pode bloquear a inervação colinérgica das glândulas salivares, lacrimais e sudoríparas, dependendo do tecido alvo de aplicação (Kukreja & Singh, 2015).

A história da TB tem início no ano de 1817 com a descoberta do botulismo pelo médico alemão Justino Kerner, que ligou mortes por intoxicação alimentar em humanos com a toxina encontrada em salsichas infetadas, tendo também sido ele o primeiro a especular potenciais usos terapêuticos desta toxina (Jankovic, 2017; Kukreja & Singh, 2015). Essa patologia, no passado, foi um problema de saúde pública, porém com a implantação de modernas práticas de preparação industrial de alimentos, passou a ter ocorrência rara (Sposito, 2009).

No decurso da história, esta toxina destaca-se também como arma biológica letal durante a Segunda Guerra Mundial. Os Estados Unidos foram os primeiros a produzir a toxina botulínica do tipo A (TB-A) em resposta a suspeita da utilização desta arma biológica pelos alemães (Sposito, 2009). Considerada um dos venenos naturais mais potentes presentes na natureza, a TB apresenta alta toxicidade e pode ser letal. Porém, em baixas doses, pode ser aplicada como agente terapêutico em várias condições patológicas (Jankovic, 2017).

Tradicionalmente, a TB tem sido classificada em sete serotipos diferentes, que são estruturalmente semelhantes mas antigenicamente diferentes, designados com as letras do alfabeto de A a G. Porém, análises genéticas moleculares mais recentes, conduziram à descoberta de genes que codificam para novas classificações (Pirazzini et al., 2017). Nos últimos 10-15 anos, com os avanços nos métodos de sequenciação, as tecnologias de

biologia, bioquímica e de cultura de células revelaram a natureza grande e diversificada desta toxina. Desde então mais de 40 diferentes subtipos de TB foram descritos, porém apenas os tipos A1 e B1 são atualmente utilizados em procedimentos clínicos (Pellett, Yaksh, & Ramachandran, 2015).

A TB-A, também chamada de *OnabotulinumtoxinA* ou Botox[®], foi o primeiro produto de TB aprovado pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos, em 1989. Este produto é usado para os tratamentos do estrabismo, blefarospasmo, doenças do sistema nervoso, espasmo hemifacial, distonias do movimento, gestão da dor, entre outros. Desde então, além do Botox[®], outros produtos foram aprovados na Europa, nos Estados Unidos e em outros países, nomeadamente, Dysport[®], Xeomin[®], Mybloc[®] ou Neurobloc[®], dentre outras marcas comerciais (Barbosa & Barbosa, 2017; Jankovic, 2017; Kukreja & Singh, 2015).

A TB-A reúne em suas moléculas diversas propriedades farmacológicas favoráveis que a torna um fármaco único. É a toxina biológica mais potente, tem uma difusão limitada no local injetado e sua ação é reversível com o tempo. Estas características fazem com que este produto possua usos terapêuticos mais seguros e eficazes nas indicações de utilização clínica (Pirazzini et al., 2017).

Os maiores esforços têm sido dedicados aos testes e validações desta toxina como agentes terapêuticos em um número crescente de aplicações (Jankovic, 2017; Pirazzini et al., 2017). Atualmente, é um produto amplamente utilizado em Medicina Geral e Estética (Bogucki & Kownacka, 2016). Em Medicina Dentária, além das aplicações cosméticas, estas toxinas são utilizadas em implantologia e para controlo de bruxismo, sialorreia e disfunções temporomandibulares tais como dor miofascial, hipertrofia do músculo masséter e luxação da articulação temporomandibular. As aplicações terapêuticas são variadas, estão em constante processo de desenvolvimento e apresentam bons resultados quando comparado a outras formas de tratamento (Barbosa & Barbosa, 2017; Filho, Zimmermann, & Gonçalves, 2016; Yoshida, 2018).

Durante os últimos 15 anos, muito tem sido investido em pesquisas para examinar a eficácia da TB no tratamento de pacientes que sofrem de dor crônica, e os resultados destas pesquisas, de forma geral, são promissores. Como consequência dos efeitos de relaxamento muscular e possivelmente antinociceptivo, a TB ganhou tanto interesse como opção de tratamento para as dores de cabeça, neuropática e miofascial (Alvarez-pinzon et al., 2018; Patil et al., 2016).

Devido ao crescente progresso dos estudos relacionados a TB, o objetivo desta monografia é o de descrever as atuais aplicações terapêuticas da TB na Medicina Dentária. Neste âmbito, para além de uma perspetiva histórica, serão descritas as características estruturais, serotipos, indicações, principais produtos comercializados, propriedades farmacológicas (mecanismo de ação, farmacocinética, efeitos adversos, contra indicações e interações medicamentosas) e imunológicas deste potente fármaco no organismo humano.

Esta monografia consiste numa revisão bibliográfica da literatura científica atual, realizada através de pesquisa às bases de dados eletrónicos Pubmed, Medline, Scielo, Cochrane e B-on, consultas de livros e trabalhos académicos relacionados com o tema. Foram incluídos artigos nacionais e internacionais, livros e trabalhos académicos publicados nos últimos 14 anos. A pesquisa foi efetuada em língua portuguesa e inglesa, utilizando as seguintes palavras-chave: “Botulinum toxin”, “Dentistry”, “Sialorrhea” e “Dental implants”.

II. DESENVOLVIMENTO

1. TOXINA BOTULÍNICA

1.1. Perspetiva histórica

No final do século XVIII, no sul da Alemanha, durante as Guerras Napoleônicas, muitas pessoas morreram em consequência de intoxicação por ingestão de salsichas deterioradas. Na altura, houve mobilização dos estudiosos vinculados aos centros universitários, e um médico e poeta chamado Justinus Kerner (Figura 1), de 29 anos, destacou-se nestes estudos. Ele relacionou um “ácido gorduroso” presente nas salsichas contaminadas com os efeitos tóxicos do botulismo. Durante muito tempo o botulismo foi conhecido por Doença de Kerner, ele foi um dos mais importantes pioneiros no estudo da TB (Barbosa & Barbosa, 2017).



Figura 1: Justinus Kerner (1786-1862), médico e poeta alemão. Pintura a óleo de Alexander Bruckmann, 1844. (Adaptado de Barbosa & Barbosa, 2017).

Justinus Kerner publicou sua primeira pesquisa em 1820 sobre os casos de envenenamento pelas salsichas contaminadas, foi o primeiro a relatar nesta pesquisa sinais e sintomas do que hoje reconhecemos como botulismo. Em 1822, publicou sua segunda pesquisa na qual descreveu com detalhes os efeitos do ácido gorduroso, hoje mais conhecido como toxina botulínica. Nesta pesquisa, desenvolveu a hipótese de

utilizar a toxina para fins terapêuticos, concluindo que a TB, quando aplicada em doses mínimas, pode ser usada no tratamento para transtornos de hiperatividade muscular (Erbguth, 2008).

Em 1895, um professor universitário microbiologista chamado Emile Van Ermengem investigou casos de um surto de botulismo que ocorreram numa vila na Bélgica e isolou com sucesso o mesmo microorganismo do alimento contaminado e dos corpos das vítimas, que nomeou de “*Bacillus botulinus*”. Mais tarde a bactéria foi renomeada de *Clostridium botulinum* (Barbosa & Barbosa, 2017).

A tabela 1 apresenta, em resumo, a evolução histórica da descoberta e aprovação para utilização terapêutica da TB.

Tabela 1: Evolução histórica da descoberta e desenvolvimento da TB (Adaptado de Erbguth, 2008).

Século XVIII	Primeiros surtos endêmicos documentados de botulismo de origem alimentar chamados “envenenamento por salsichas” na Europa
1817 – 1822	Justinus Kerner e toxina botulínica: experiências preliminares com animais, descrições sistemáticas dos efeitos clínicos, considerações teóricas do uso terapêutico
1895 – 1897	Emile Pierre Van Ermengem: descoberta do <i>Clostridium botulinum</i> , o agente patogénico produtor de neurotoxina
1910	J. Leuchs: descoberta de um segundo serotipo de toxina botulínica serologicamente diferente (tipo B)
1920 – 1930	H. Sommer: purificação da toxina botulínica
1946	C. Lamanna e J. Duff: técnicas de concentração e cristalização de toxinas
1949	A. Burgen: descrição da ação da toxina na libertação de acetilcolina na junção neuromuscular
1970	Descrição do botulismo de fermento e infantil
1941 – 1972	Edward Schantz: produção de um lote de toxina em Fort Detrick (E.U.A.)
1968	Contato entre Alan Scott e Edward Schantz; pesquisa de agentes terapêuticos (por exemplo; toxina botulínica) para relaxar os músculos oculares
1973	Alan Scott: publicação de experimentos em animais com aplicações de toxina botulínica nos músculos oculares
1977 – 1980	Alan Scott: tratamento de pacientes com estrabismo com toxina botulínica; primeiras publicações de aplicação em seres humanos
1989	Aprovação do lote de toxinas do tipo A de Alan Scott como “Oculinum” nos E.U.A.; mais tarde chamado de “Botox®”
1881 – 1988	Desenvolvimento de uma preparação de toxinas do tipo A no Reino Unido; mais tarde chamado de “Dysport®”
1990	Descoberta da ação molecular da toxina botulínica
2000 – 2001	Aprovação de uma preparação terapêutica do tipo B nos E.U.A. e na Europa (Myobloc®, Neurobloc®)
2005	Aprovação de uma preparação do tipo A na Alemanha (Xeomin®)

No início do século XX, o risco de intoxicação botulínica aumentou devido ao crescimento da indústria de conservas de comida. Com a necessidade de evitar uma nova epidemia, o cientista suíço-americano Karl Friedrich Meyer descobriu a inativação da toxina pelo calor (França et al., 2017).

Conhecida por ser uma substância altamente tóxica, a TB foi explorada como arma biológica durante a Segunda Guerra Mundial (França et al., 2017). Na altura, os E.U.A. foram os primeiros a produzir a TB-A em resposta a suspeita da utilização desta arma biológica pelos alemães (Sposito, 2009). Em 1946, Edward Schantz um oficial americano em *Fort Detrick* (centro de investigação de substâncias de potencial uso como arma biológica), juntamente com alguns colegas produziram um lote de TB para uso do governo. Este laboratório foi fechado em 1969 (Patil et al., 2016).

Os primeiros usos terapêuticos de TB foram em 1977, Dr. Alan Scott usou a toxina para tratar pacientes com estrabismo, cerca de 150 anos após as publicações das importantes pesquisas iniciais do Dr. Justinus Kerner (Kukreja & Singh, 2015). Desde a introdução do Botox® em 1989 para o tratamento do estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial, outros produtos e aplicações terapêuticas foram aprovados nos E.U.A., Reino Unido, Alemanha e em outros países (Barbosa & Barbosa, 2017; Erbguth, 2008; Jankovic, 2017). A toxina foi gradualmente introduzida em outros tratamentos, nomeadamente: distonias, espasticidade, movimentos involuntários, hiperidrose axilar, uso cosmético, enxaqueca, hiperatividade da bexiga, distúrbios neurológicos e dor neuropática (Jankovic, 2017; Metelo, 2014; Patil et al., 2016). Atualmente a TB é utilizada em diversos países e está aprovada para ser utilizada em diferentes condições patológicas das áreas médica e dentária (Barbosa & Barbosa, 2017), embora não deixam de existir também aplicações *off-label* (Metelo, 2014; Yiannakopoulou, 2015). As aplicações terapêuticas estão em expansão. Em medicina dentária, além das aplicações cosméticas, a TB tem sido utilizada em implantologia e para controlo de bruxismo, sialorreia e disfunções temporomandibulares tais como dor miofascial, hipertrofia do músculo masséter e luxação da articulação temporomandibular (Barbosa & Barbosa, 2017; Filho et al., 2016; Yoshida, 2018).

1.2. Botulismo

O Botulismo é uma doença neuromuscular grave de animais vertebrados, incluindo humanos, possui rápida evolução e pode ser fatal. É causado por intoxicação pela TB produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que pode ser encontrada com frequência no solo e em meios aquáticos (Neves, Vicente, Cabrera, & Pantazi, 2018; Pirazzini et al., 2017).

Existem quatro tipos epidemiológicos desta patologia: o botulismo alimentar, causado pela consumo de alimentos contaminados com a toxina, o botulismo infantil, causado pela consumo de esporos que se desenvolvem e produzem a toxina no intestino, o botulismo dos ferimentos, causado pela contaminação de uma ferida com esporos do microrganismo que se desenvolvem e produzem a toxina, e o botulismo de classificação indeterminada, que é semelhante ao botulismo infantil mas ocorre no adulto. Todos os tipos de botulismo condicionam a disfunções tanto a nível muscular como a nível do sistema nervoso autónomo, resultando da absorção da toxina botulínica na circulação sanguínea, sendo transportada até às sinapses colinérgicas periféricas, ligando-se irreversivelmente na junção neuromuscular, impedindo assim a libertação de acetilcolina (Neto, Silva, Cardoso, Silva, & Barreira, 2009).

De todos os tipos, o botulismo alimentar é o mais comum, sendo a toxina do serotipo B a mais frequentemente identificada nos países europeus. Atualmente na Europa e em Portugal o botulismo alimentar é raro, em 2015 foram registados 60 casos na União Europeia dos quais 8 em Portugal (Neves et al., 2018).

Os serotipos de TB que afetam o ser humano são A, B, E e raramente o F. O serotipo A parece ser o que provoca as formas mais graves de botulismo, muitas vezes podendo levar à morte (Neto et al., 2009).

O início dos sintomas aparecem geralmente 24-36 horas após a contaminação, porém se a porta de entrada é uma ferida infetada (mais raro), estes sintomas podem demorar vários dias. Clinicamente observa-se sinais de paralisia flácida, simétrica e descendente que afeta os pares cranianos e pode progredir para os músculos respiratórios, membros superiores e inferiores. Estes sinais geralmente estão associados com sintomas de boca seca, náuseas, diarreia, visão turva, diplopia, disartria, disfagia e falência respiratória pelo comprometimento do diafragma. A severidade dos sinais e sintomas estão relacionados com a quantidade e também com o serotipo de toxina ingerida (Sposito, 2009).

Essencialmente, o diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e epidemiológicos, sendo confirmado por estudos electromiográficos e procedimentos laboratoriais, com análises de amostras de sangue (soro), fezes, suco gástrico, juntamente com o alimento suspeito e material de lesão (Neto et al., 2009).

A abordagem terapêutica consiste na administração de antitoxinas (imunização passiva), cuidados de suporte ventilatório (ventilação mecânica), nutrição adequada e tratamento das complicações (Neto et al., 2009). Sob programas intensivos de reabilitação, a paralisia tem resolução ao fim de várias semanas a meses (Neves et al., 2018).

No início do século XX, a indústria de conservas de comida foi crescendo, consequentemente o risco de intoxicação botulínica aumentou, mas com a descoberta de técnicas como a inativação da toxina pelo calor e com o aperfeiçoamento na preparação industrial dos alimentos, esta patologia passou a ter ocorrência rara (França et al., 2017; Sposito, 2009).

1.3. Estrutura e tipos

Toxinas botulínicas são uma família de grandes proteínas produzidas por um grupo de bactérias do género *Clostridium*, nomeadamente: *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium Barati* e *argentinensis Clostridium*. Estas bactérias são Gram-positivas, formadoras de esporos e anaeróbias (Pellett et al., 2015; Pirazzini et al., 2017). Recentemente, verificou-se bactérias que não fazem parte do género *Clostridium*, e também produzem TB, estas são chamadas *Weissella oryzae* (Jankovic, 2017).

Inicialmente, as toxinas botulínicas foram classificadas como produto da bactéria *Clostridium botulinum* e divididas em sete serotipos diferentes, identificados pelas letras do alfabeto de A a G. Na atualidade sabe-se que, dependendo do ecossistema em que a bactéria se desenvolve, sua produção de esporos pode variar (Barbosa & Barbosa, 2017; Sposito, 2009). Através de análises genéticas moleculares recentes, incluindo a utilização de técnicas de sequenciação de nova geração, foram descobertos genes que codificam para novos subtipos de TB. Existem mais de 40 subtipos de TB descritos hoje, estes são agrupados dentro de um serotipo existente, mas são caracterizados por sequências de aminoácidos diferentes e a maioria identificados com a letra do serotipo seguido por um

número (Pellett et al., 2015; Pirazzini et al., 2017). Para além destes, foram identificados outros dois subtipos de TB, o CD e o DC. Recentemente, foi descrito um novo serotipo de TB denominado HA (Jankovic, 2017). Embora exista grande diversidade de TB, até à data, apenas os serotipos A e B estão comercialmente disponíveis para uso (Fonfria et al., 2018).

Como consequência da crescente compreensão da biologia das toxinas botulínicas, diversas pesquisas têm sido realizadas para explorar novas potenciais utilidades terapêuticas com os diferentes serotipos e subtipos. Recentemente, novas técnicas como o uso de toxinas modificadas e recombinantes estão sendo exploradas, e também estão em estudo o desenvolvimento de novos produtos, nomeadamente formulações com libertação lenta ou sustentada, ação transdérmica (sem uso de agulha) e administração intranasal tópica (Fonfria et al., 2018).

Apesar da variabilidade da sequência de aminoácidos e as diferenças imunológicas, todos os serotipos de TB exibem estrutura molecular semelhantes. Esta estrutura molecular é composta por uma parte ativa e proteínas auxiliares, formando um complexo macromolecular denominado complexo proteico. A parte ativa possui peso molecular de aproximadamente 150 kDa e é composta por uma cadeia leve (LC) de 50 kDa com atividade catalítica, e uma cadeia pesada (HC) de 100 kDa, unidas por uma ligação dissulfídica não covalente (Figura 2). A HC é dividida em duas porções: o domínio de ligação (Hc) e o domínio de translocação (Hn). Visualmente, o domínio Hc está dividido em dois subdomínios HC-N e HC-C. O restante da molécula é composto por proteínas auxiliares do tipo hemaglutinina e não hemaglutinina, as quais participam na estabilização da TB e na preservação da mesma no espaço extracelular (Barbosa & Barbosa, 2017; Kukreja & Singh, 2015; Pellett et al., 2015; Sposito, 2009).

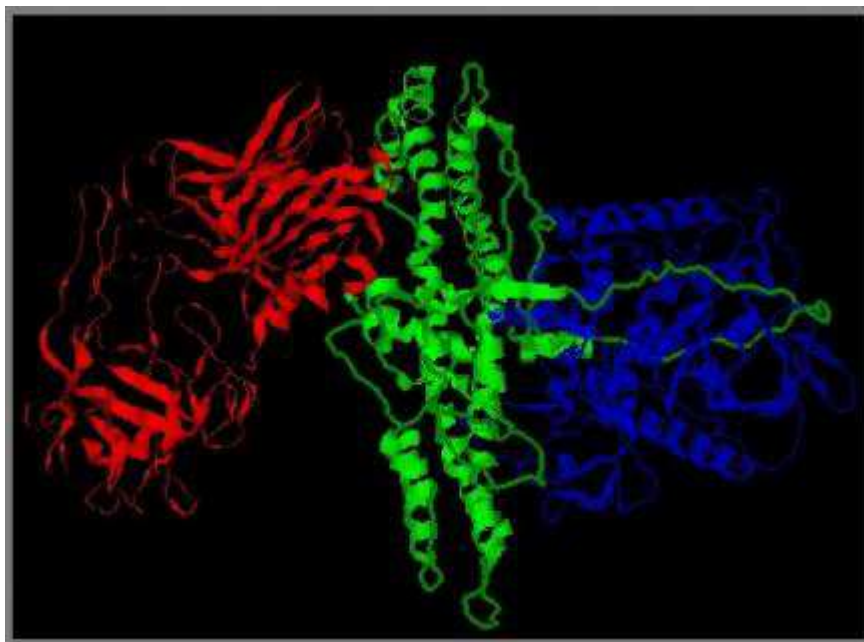


Figura 2: Representação da TB-A. O domínio de ligação (Hc) da cadeia pesada (HC) está marcado em vermelho; em verde é o domínio de translocação (Hn) da cadeia pesada (HC) e em azul é o domínio catalítico da cadeia leve (LC) (Adaptado de Kukreja & Singh, 2015).

1.4. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da TB resulta na inibição da libertação de acetilcolina nos terminais nervosos motores levando a uma diminuição da contração muscular. Dependendo do local da aplicação, a TB pode bloquear a inervação colinérgica dos músculos estriados e lisos, ou glândulas salivares, lacrimais e sudoríparas (Kukreja & Singh, 2015).

Quando administrada por via intramuscular, a TB atinge o terminal nervoso colinérgico através das propriedades de dispersão e difusão, e assim inicia seu mecanismo de ação subdividido em três etapas (Sposito, 2009):

a) Ligação: através do domínio de ligação da cadeia pesada, a TB liga-se especificamente a um recetor de alta afinidade encontrado nos neurónios colinérgicos dos nervos motores (Barbosa & Barbosa, 2017; Sposito, 2009).

b) Internalização / translocação: após a ligação com a célula neuronal, por meio do processo da endocitose, inicia-se a internalização através de duas fases: uma fase rápida, em que a toxina ingressa no neurónio por meio de vesículas, e uma fase lenta, que requer horas e é menos específica. A molécula de toxina fica contida no endossoma, dentro do neurónio, sob condições ácidas, o que origina mudança na sua estrutura,

especificamente no domínio de translocação da cadeia pesada, facilitando a liberação da cadeia leve no citoplasma do neurónio motor (Barbosa & Barbosa, 2017; Sposito, 2009).

c) Inibição da libertação de neurotransmissores: a inibição da acetilcolina ocorre através de uma atividade proteolítica zinco dependente do domínio catalítico da cadeia leve, que exerce sua função de quebrar ligações peptídicas específicas do complexo SNARE (*soluble nethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*). Este complexo possibilita a exocitose da acetilcolina, permitindo a fusão das vesículas que carregam este neurotransmissor com a membrana plasmática do neurónio eferente. Assim, a cadeia leve inabilita o complexo SNARE, inibindo assim a fusão vesicular, bloqueando a libertação do neurotransmissor (acetilcolina), o que resulta numa falha de inervação do músculo causando a diminuição da contração do mesmo (Barbosa & Barbosa, 2017; Pellett et al., 2015; Sposito, 2009). A Figura 3 apresenta o mecanismo de ação da TB.

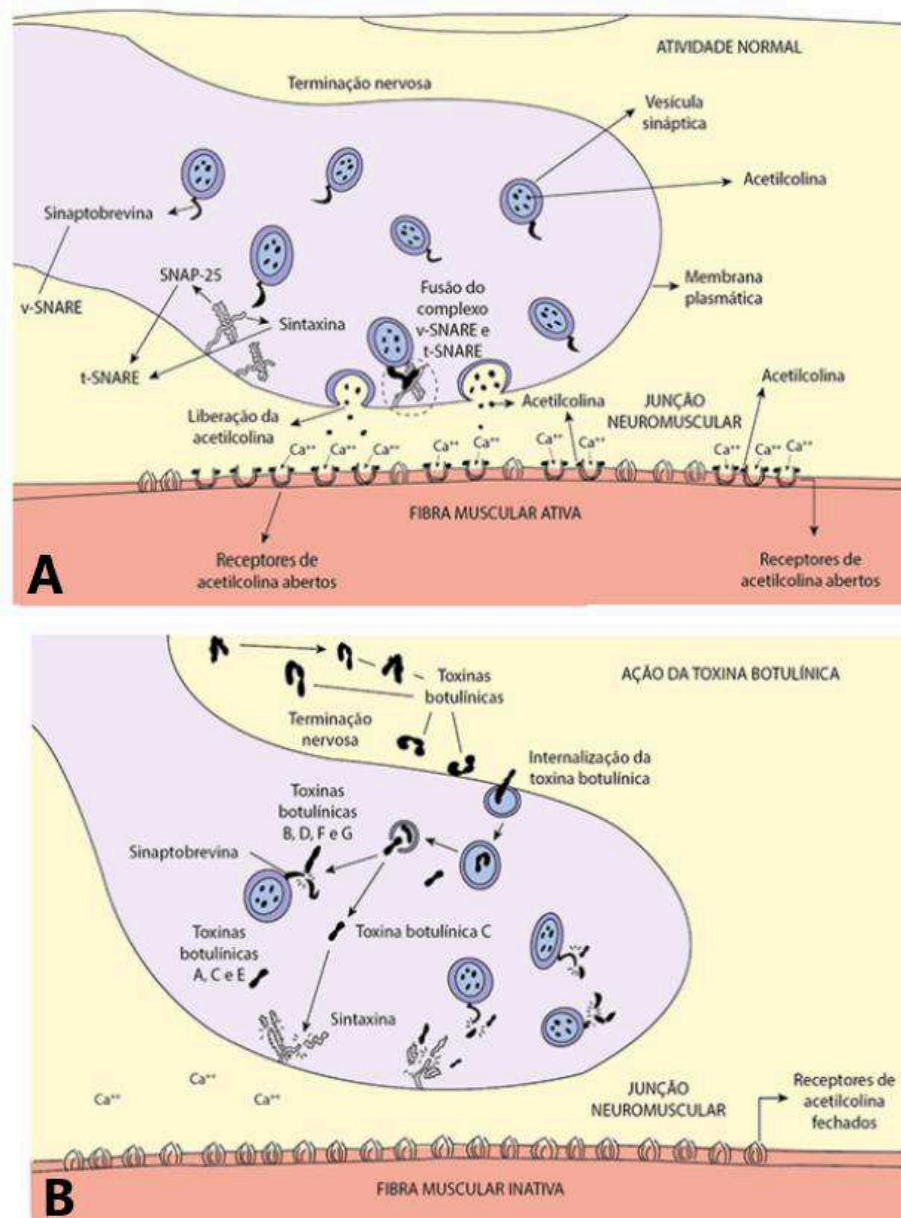


Figura 3: Esquema mostrando o mecanismo de ação muscular da TB. Em A, quando a liberação da acetilcolina na fenda sináptica ainda não foi inibida; em B, quando a liberação da acetilcolina foi inibida pela ação da toxina botulínica A sobre a proteína da membrana sináptica SNAP-25 (Retirado de Barbosa e Barbosa, 2017).

Uma característica importante da ação da cadeia leve da TB, é que esta cadeia é capaz de persistir com seu efeito em uma configuração ativa no citoplasma por dias a meses, que é o tempo que representa a duração de ação e difere para cada serotipo de TB (Pellett et al., 2015). Observa-se uma ampla variação da duração da paralisia pois depende do tipo de TB, dose, modo de administração e local de aplicação (tipo de terminal do nervo) (Pirazzini et al., 2017). O efeito paralisante muscular pode ser observado após 2

ou 3 dias da aplicação, atinge o efeito máximo em 2 semanas e persiste por 3 - 6 meses quando gradualmente acontece a recuperação (Kukreja & Singh, 2015). A partir do ponto de aplicação, o raio de ação local da TB varia entre 2 e 4 cm (Barbosa & Barbosa, 2017).

Sabe-se que todos serotipos de TB exercem efeito similar, atuam inabilitando o complexo SNARE, porém cada serotipo se liga a um componente proteico diferente deste complexo, denominados sinaptobrevina ou VAMP (*vesicle associated membrane protein*), syntaxina e SNAP-25 (*synaptosomal protein*) (Barbosa & Barbosa, 2017; Kukreja & Singh, 2015; Sposito, 2009).

Na tabela 2 encontram-se as afinidades para a ligação com os alvos proteicos de acordo com cada serotipo de toxina.

Tabela 2: Proteínas de ligação alvo da TB de acordo com o serotipo (Retirado de Sposito, 2009).

Serotipo	Substrato celular
A	SNAP-25
B	VAMP / Synaptobrevin / Cellubrevin
C ₁	Syntaxin 1A, 1B, SNAP-25
D	VAMP / Synaptobrevin (181, 182) / Cellubrevin
E	SNAP-25 (46)
F	VAMP / Synaptobrevin (181, 182) / Cellubrevin
G	Synaptobrevin / Cellubrevin

Pesquisas recentes realizadas em modelos animais e observações clínicas, indicam que a TB pode ser eficaz no controle da dor. Independente da ação na contração muscular com a inibição da libertação da acetilcolina, a interação entre a toxina e o complexo SNARE, resulta também na inibição da libertação de neurotransmissores de modulação da dor e da inflamação, tais como o glutamato, a substância P, entre outros (Alvarez-pinzon et al., 2018; Patil et al., 2016; Sandrini, Icco, Tassorelli, Smania, & Tamburin, 2017; Shackleton et al., 2016). Além de diminuir a sensibilização periférica das fibras nociceptivas locais, as evidências científicas sugerem efeitos a longa distância da TB, através do transporte axonal retrógrado para o sistema nervoso central. Estas pesquisas indicam o rastreio de alterações das proteínas SNARE dentro dos neurónios do sistema nervoso central após a aplicação da TB (Samizadeh & De Boulle, 2018).

Outra importante característica do mecanismo de ação da TB é sobre a impossibilidade de reversão dos seus efeitos, assim que ela atinge o interior dos neurónios, a sua atividade não pode ser revertida até que cesse naturalmente (Pirazzini et

al., 2017). Os efeitos da atividade da TB no terminal nervoso são totalmente reversíveis e não levam a neurodegeneração. Após o tempo de duração da ação da toxina, que é variável, os efeitos começam a diminuir, os neurónios recuperam-se, os contactos sinápticos originais entre o terminal nervoso e a junção neuromuscular são restabelecidos, e assim o tecido afetado repara completamente sua funcionalidade (Barbosa & Barbosa, 2017; Kukreja & Singh, 2015; Sposito, 2009).

1.5. Farmacocinética

Os estudos clássicos farmacocinéticos da TB não foram realizados devido a natureza do produto (Infarmed, 2017). Mesmo as doses relativamente altas utilizadas no tratamento dos grandes músculos, correspondem a quantidades muito baixas do complexo de toxina, o que dificulta a deteção da absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância ativa (Pirazzini et al., 2017).

No entanto, estudos de distribuição da TB em ratos com material marcado radioativamente, revelam uma difusão lenta do complexo de TB no músculo após a injeção, seguida de rápida metabolização sistémica. Em aproximadamente 10 horas após a administração, o material marcado no músculo reduziu a metade, e após 24 horas, 60% da radioatividade foi excretada por via urinária. Provavelmente, a toxina é metabolizada mediante protease. Após o uso de doses terapêuticas, supõe-se que exista uma reduzida distribuição sistémica do fármaco (Infarmed, 2017).

1.6. Imunogenicidade

A TB, à semelhança de todos os antígenos estranhos ao organismo, pode desencadear a produção de anticorpos no organismo humano. Existem os anticorpos formados contra as proteínas acessórias, que não interferem com a ação da TB, e os anticorpos neutralizantes, formados contra a toxina, que podem ou não impedir o seu mecanismo de ação, através de respostas imunes do organismo. Apesar de 40-60% dos pacientes apresentarem produção de anticorpos durante o tratamento com a TB, em apenas 2-5% dos casos ocorre inibição dos efeitos terapêuticos (Park, Lee, & Lee, 2016; Pirazzini et al., 2017).

Inúmeros fatores podem influenciar a imunogenicidade da TB, incluindo fatores relacionados com o produto, nomeadamente: o processo de fabrico, a fonte da toxina, a carga de proteína antigénica e principalmente a quantidade de toxina inativa contida numa preparação. Mudanças na conformação do produto da TB podem levar a inativação parcial de moléculas, onde existe a perda da atividade biológica mas o potencial imune é mantido, e consequentemente pode haver a indução da formação de anticorpos. Além dos fatores relacionados com o produto, sabe-se que os fatores relacionados com o tratamento também podem ter impacto sobre a resposta imunogénica, como a dose de toxina e o intervalo entre aplicações sucessivas (Kukreja & Singh, 2015; Pirazzini et al., 2017; Sposito, 2009).

Entre os dois tipos de produtos atualmente comercializados, a TB do tipo A1 apresenta risco de imunogenicidade muito baixo durante os tratamentos, já com o tipo B1 o risco é mais elevado, pois o mesmo precisa ser injetado em quantidades muito maiores a fim de alcançar a eficácia (Fonfria et al., 2018; Park et al., 2016; Pirazzini et al., 2017).

De modo a minimizar os riscos de imunogenicidade à TB, sabe-se que as doses terapêuticas utilizadas devem ser as mais baixas possíveis e o período entre as aplicações deve ser prolongado, com no mínimo 3 meses de intervalo (Park et al., 2016; Pirazzini et al., 2017; Sposito, 2009).

1.7. Considerações sobre os produtos

Embora o mecanismo de ação das preparações terapêuticas de TB seja o mesmo, elas apresentam composições diferentes. Os produtos contêm proteínas não tóxicas e excipientes, dependendo da marca comercial podem ser albumina humana (HSA), albumina bovina, lactose, dextrano, sacarose, entre outros, associados ao complexo ativo (a toxina em si) (Barbosa & Barbosa, 2017).

O processo de fabrico da TB acontece em laboratório onde as bactérias *Clostridium botulinum* são selecionadas a partir de uma estirpe especial, são fermentadas sob condições anaeróbias, em temperatura adequada, onde se multiplicam e produzem a toxina. Processos de precipitação e de purificação são realizados nos componentes residuais das bactérias, para isolar o complexo de toxina. A fim de minimizar o risco de inativação do produto durante o armazenamento a longo prazo, são adicionados

excipientes às formulações. Posteriormente, o produto é liofilizado e embalado para distribuição comercial (Kukreja & Singh, 2015).

As preparações terapêuticas de TB-A apresentam o produto liofilizado ou secado à vácuo. Para o uso clínico, o profissional deverá diluir o produto numa solução salina nas proporções estabelecidas por cada fabricante. (Barbosa & Barbosa, 2017).

Assim como outras substâncias biológicas, as preparações de TB utilizadas terapeuticamente possuem doses expressas em unidades (U), onde 1 U corresponde a 1 MLD50 (dose letal mínima) (Barbosa & Barbosa, 2017). Embora a dosagem seja descrita em unidades, não há provas de que o efeito clínico de uma unidade não seja mutável entre as formulações, por consequência das diferenças nas metodologias de bioensaios utilizados por diferentes fabricantes (Pirazzini et al., 2017).

Os diferentes produtos de TB possuem variações no substrato de toxina, no processo de purificação, nas quantidades de excipiente e do complexo de toxina, e consequentemente, também apresentam variações nas doses e unidades de potência. Por esses motivos, os médicos devem estar familiarizados com as várias fórmulas existentes, para garantir o uso correto e evitar erros de medicação (Patil et al., 2016; Pirazzini et al., 2017).

1.8. Produtos comercializados

Diversas preparações de TB-A estão aprovadas em vários países para utilização clínica, sendo que o tipo B, nomeado Neurobloc[®] ou Mybloc[®] (toxina rimabotulínica B), é comercializado apenas por um fabricante (Fonfria et al., 2018; Pirazzini et al., 2017).

Em todo o mundo, os três produtos comercialmente disponíveis mais utilizados de TB-A são: Botox[®] (toxina onabotulínica A), Dysport[®] (toxina abobotulínica A) e Xeomin[®] (toxina incobotulínica A) (Fonfria et al., 2018; Pirazzini et al., 2017). Para além destes, em Portugal estão disponíveis outros três produtos de TB-A, nomeadamente Azzalure[®], Vistabel[®] e Bocouture[®], sendo produzidos por diferentes laboratórios (Infarmed, 2013, 2014, 2016).

A tabela 3 apresenta as características dos principais produtos de TB disponíveis na Europa e EUA.

Tabela 3: Características dos principais produtos atuais de TB (Adaptado de Fonfria et al., 2018).

	<i>Toxina Abobotulínica A</i>	<i>Toxina Incobotulínica A</i>	<i>Toxina Onabotulínica A</i>	<i>Toxina Rimabotulínica B</i>
Nome comercial	Dysport®	Xeomin®	Botox®	Neurobloc® Mybloc®
Companhia / País	Ipsen, Reino Unido	Merz, Alemanha	Allergan, E.U.A.	WorldMeds, E.U.A.
Ano da 1ª aprovação	1991	2005	1989	2000
Serotipo	A1	A1	A1	B
Peso molecular	> 500 kD	150 kD	900 kD	700kD
Excipientes	HSA (125 µg) Lactose	HSA (1mg) Sacarose	HSA (500 µg) Cloreto de sódio	HSA (500 µg) Succinato sódico Cloreto de sódio
Estabilização	Liofilização	Liofilização	Secagem a Vácuo	Solução
Unidades / Frasco	300, 500	100, 200	100, 200	2.500, 5.000, 10.000
Validade	24	36	36	24
TB (ng/frasco)	4,35 / 500	0,6 / 100	5 / 100	~ 25 / 2.500

Outras preparações de TB, disponíveis principalmente em países asiáticos, incluem Prosigne® (China), Meditoxin® (Coreia) e Botulax® (Coreia) (Jankovic, 2017).

1.9. Indicações

Sabe-se que a TB é um fármaco muito eficaz, pois possui grande especificidade, o que permite que a dosagem aplicada no uso clínico seja baixa. Além disso, a sua potência e reversibilidade completa são outras importantes características que fazem com que a gama de aplicação clínica da TB esteja em crescente expansão (Pirazzini et al., 2017; Samizadeh & De Boulle, 2018).

Excetuando o uso cosmético, a tabela 4 apresenta alguns dos usos terapêuticos em medicina da TB tipo A e B, quer como terapia de primeira linha ou quando outros tratamentos falham.

Tabela 4: Usos terapêuticos da TB tipo A e B em medicina (Adaptado de Patil et al., 2016; Samizadeh & De Bolle, 2018).

Área	Indicações
Oftalmologia	Estrabismo; blefarospasmo; nistagmo; desalinhamento concomitante e não concomitante; esotropia primária ou secundária ou exotropia; síndrome de Duane
Neurologia	Espasmo hemifacial; assimetria facial; distonia oromandibular; distonia cervical; torcicolo espasmódico; acalásia; sudorese gustativa; sincinesia; hiperlacrimação; hiperatividade neurogénica do detrusor; enxaqueca crónica; incontinência neurogénica; tremores; tiques; mioquímia; mioclonia; bruxismo noturno; espasticidade; paralisia cerebral; esclerose múltipla; lesão da medula espinhal; acidente vascular encefálico; traumatismo craniano
Otorrinolaringologia	Tiques vocais; engasgos; disfonia espasmódica; distonia oromandibular; distonia laríngea; acalásia cricofaríngea; espasmo hemifacial; distúrbios da articulação temporomandibular; zumbido
Dor	Enxaqueca; cefaleias tensionais; joelho, ombro, dor neuropática; dor lombar crónica; epicondilitis lateral; dor miofascial; cefaléia cervicogénica;
Disfunção Autonómica	Síndrome de Frey; sialorreia; rinorreia
Gastroenterologia	Gastroparesia; esvaziamento gástrico retardado; fissura anal crónica; acalásia; esfíncter de Oddi
Doenças Cardiovasculares	Restenose; fibrilação atrial; arritmias cardíacas
Outros	Vaginismo refratário; dor crónica e espasmo do assoalho pélvico; vulvodínia; disfunção erétil; disfunções uretral e de bexiga; hipertrofia prostática benigna; doença de hirschsprung; hemorroidas

Sabe-se que a maioria dos usos clínicos são *off label*, apenas algumas das indicações são aprovadas pelas agências reguladoras (Jankovic, 2017), sendo o Infarmed a autoridade responsável em Portugal.

1.10. Riscos e efeitos adversos

Embora seja considerada uma toxina extremamente potente, desde o final de 1970 o uso da TB como agente terapêutico é notavelmente seguro. Os efeitos adversos resultantes do tratamento com a TB podem ser classificados em dois tipos: efeitos adversos locais, que resultam da difusão da toxina a partir do local de aplicação para os tecidos adjacentes, e os efeitos adversos sistêmicos, que ocorrem em tecidos distantes do local da aplicação por potencial absorção na circulação sanguínea (Kukreja & Singh, 2015).

Considera-se existir maior risco de difusão para os tecidos circundantes quanto maior for a diluição na preparação da TB. Desta forma, menor será o efeito de ação do fármaco e consequentemente menor será a efetividade das possíveis complicações (Pirazzini et al., 2017).

Dependendo da zona de aplicação da TB, os efeitos adversos locais incluem cefaleia, dor na zona de aplicação, equimose, ptose, xeroftalmia, lagofthalmia, edema orofacial, disfonia e hipoestesia (Park et al., 2016). Outras complicações locais incluem restrição na abertura bucal, deslocamento mandibular recorrente, hipossalivação, sialorreia, cálculo salivar, dificuldade na mastigação e na respiração, disfagia transitória, disartria, regurgitação nasal, infecção, visão turva e injúrias nas artérias carótidas ou ramos do nervo facial (Barbosa & Barbosa, 2017). Para além destas, a atrofia muscular causada pela aplicação de TB, dependendo do objetivo do tratamento, pode ser um efeito desejado ou uma complicação (Samizadeh & De Boulle, 2018).

Quando os efeitos adversos sistêmicos ocorrem, podem ser demasiados problemáticos, no entanto, são relativamente raros. Entre estes, conhecem-se reações alérgicas, fraqueza generalizada ou sintomas pseudo gripais. Este último tem sido relatado em cerca de 14% dos pacientes dentro de 24 horas após a aplicação da TB (1,7%-20% dos pacientes tratados com TB-A e em 5% - 55% dos pacientes tratados com TB tipo B) (Jankovic, 2017). Outras complicações sistêmicas que foram reportadas incluem náuseas, aumento da pressão arterial, diarreia e dor abdominal (Park et al., 2016). De acordo com dados de farmacovigilância e relatos de casos, a TB pode ser associada com complicações graves, nomeadamente botulismo, paralisia generalizada, disfagia, depressão respiratória e até mesmo a morte (Yiannakopoulou, 2015).

A tabela 5 apresenta os possíveis efeitos adversos locais e sistêmicos do tratamento com a TB.

Tabela 5: Efeitos adversos locais e sistêmicos resultantes do tratamento com TB (Adaptado de Yiannakopoulou, 2015; Park et al., 2016; Barbosa & Barbosa, 2017; Jankovic, 2017; Samizadeh & De Boule, 2018).

Efeitos adversos	
Locais	Cefaleia; dor local; edema; equimose; ptose; xeroftalmia; lagoftalmia; disfonia; hipoestesia; restrição na abertura bucal; deslocamento mandibular recorrente; hipossalivação; sialorreia; dificuldade na mastigação e na respiração; disfagia; disartria; regurgitação nasal; infecção; visão turva; injúrias nas artérias carótidas ou ramos do nervo facial; atrofia muscular
Sistêmicos	Reações alérgicas; fraqueza generalizada ou sintomas pseudo gripais; náuseas; aumento da pressão arterial; diarreia; dor abdominal; botulismo; paralisia generalizada; disfagia; depressão respiratória; morte

Um longo estudo realizou o acompanhamento de 45 pacientes tratados continuamente com TB durante 12 anos. Nesse período foram identificados 20 efeitos adversos em 16 pacientes, incluindo fraqueza geral, palpitações, disartria, edema, rouquidão, dificuldade mastigatória, visão turva, náusea, fraqueza do pescoço, ptose e disfagia (Yiannakopoulou, 2015).

Dependendo da dose aplicada, os efeitos adversos do tratamento com a TB geralmente ocorrem dentro de uma semana, e duram por uma ou duas semanas (Kukreja & Singh, 2015). À semelhança com a ação terapêutica da TB, de modo geral, também os efeitos adversos locais e sistêmicos são transitórios, e resolvem-se espontaneamente (Barbosa & Barbosa, 2017).

Comumente, as complicações são mais frequentes no uso terapêutico da TB do que no uso cosmético (Yiannakopoulou, 2015).

As principais causas dos efeitos adversos incluem: falta de informações ou incorreções na história clínica e exame clínico, diagnóstico e indicação de tratamento incorretos, e falta de conhecimento anatômico da zona na qual se vai atuar. Como tal, percebe-se que as complicações estão mais relacionadas com erros nos procedimentos do que propriamente com a TB (Barbosa & Barbosa, 2017). Reconhece-se que os

tratamentos com a TB são extremamente seguros quando realizados por médicos qualificados (Pirazzini et al., 2017).

Para além dos efeitos adversos já citados, é relevante abordar os resultados de recentes estudos em animais e humanos sobre os efeitos adversos ósseos mandibulares associados às aplicações de TB nos músculos mastigatórios. É o caso da revisão de literatura realizada por Balanta-Melo, Toro-Ibacache, Kupczik, & Buvinic (2019), que incluiu 14 artigos relevantes, sendo 10 estudos experimentais em animais (camundongos, ratos e coelhos), e 4 estudos em humanos (1 relato de caso clínico, 2 estudos retrospectivos e 1 ensaio clínico). Em conjunto, estes estudos descrevem os principais resultados das alterações ósseas da mandíbula (alterações celular e metabólica, alterações microestruturais e morfológicas) após intervenção da TB nos músculos mastigatórios. A análise dos resultados dos estudos pré-clínicos sugerem perda óssea mandibular localizadas no côndilo e no processo alveolar. Porém, as alterações celulares e moleculares envolvidas neste mecanismo, ainda não foram totalmente compreendidas. No entanto, os estudos em humanos são escassos e apresentaram resultados contrastantes sobre os efeitos da perda óssea mandibular (Balanta-Melo et al., 2019).

Um estudo prospetivo efetuado em humanos por Kahn, Kün-Darbois, Bertin, Corre, & Chappard (2019), incluiu 12 pacientes adultos que receberam aplicações de TB nos músculos mastigatórios e 6 pacientes no grupo de controlo. As indicações para estas aplicações foram DTM, hipertrofia ou espasmo do músculo masséter, bruxismo ou mialgia mastigatória. Cada paciente recebeu uma dose total de 100 U de Botox[®], sendo 30 U em 3 pontos bilateralmente nos músculos masséteres, e 20 U em 2 pontos bilateralmente nos músculos temporais (Figura 4). Após o tratamento com a TB, 9 pacientes apresentaram melhora subjetiva dos sintomas, e nenhum efeito colateral foi observado. Antes e um ano após as aplicações de TB nos músculos mastigatórios, foram realizados exames de análise de textura e reconstrução em 3D da mandíbula a partir da tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT), e verificou-se que metade dos pacientes apresentaram alterações ósseas (neoformação ou perda óssea). Estas alterações não ocorreram no grupo de controlo (Kahn et al., 2019).



Figura 4: Locais das aplicações de TB: 3 pontos no músculo masséter e 2 pontos no músculo temporal, bilateralmente (Retirado de Kahn et al., 2019).

Sendo assim, antes de iniciar um tratamento com a TB nos músculos mastigatórios, deve-se comunicar aos pacientes o potencial risco de alteração óssea mandibular que pode afetar a ATM e o osso alveolar ao redor dos dentes (Balanta-Melo et al., 2019).

1.11. Contra indicações e interações medicamentosas

O uso clínico da TB está contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à toxina ou qualquer outro componente da formulação, e quando houver infecção na zona de aplicação (Barbosa & Barbosa, 2017; Patil et al., 2016; Pirazzini et al., 2017). Devido as limitações de pesquisas e a falta de evidências clínicas

suficientes de segurança, os tratamentos com TB não devem ser realizados em pacientes grávidas ou lactantes (Barbosa & Barbosa, 2017; Kukreja & Singh, 2015; Park et al., 2016). Para além destas, incluem-se outras contraindicações, nomeadamente pacientes com comprometimento da saúde geral, condição sistémica descontrolada, crianças menores de 2 anos, idosos acima de 75 anos, uso recente da TB (menos de 3 meses), aplicação recente das vacinas antitetânica e BCG (menos de 3 meses), transtornos musculares, distúrbios neuromusculares (miastenia grave, esclerose lateral amiotrófica, miopatias e síndrome de Lambert-Eaton), cicatriz queloidal, cicatrização comprometida devido a imunossupressão, dermatoses ativas na zona de tratamento (psoríase e eczema), profissão que envolve expressão facial (músicos, atores, oradores, etc) e distúrbios corporais dismórficos (Barbosa & Barbosa, 2017) (Tabela 6).

Tabela 6: Contra indicações da TB (Adaptado de Kukreja & Singh, 2015; Park et al., 2016; Patil et al., 2016; Barbosa & Barbosa, 2017; Pirazzini et al., 2017).

Contra indicações	<ul style="list-style-type: none"> – pacientes com hipersensibilidade à toxina ou qualquer outro componente da formulação; – quando houver infeção na zona de aplicação; – grávidas ou lactantes; – condição sistémica descontrolada; – crianças menores de 2 anos e idosos acima de 75 anos; – uso recente da tb (menos de 3 meses); – aplicação recente das vacinas antitetânica e bcg (menos de 3 meses); – transtornos musculares; – distúrbios neuromusculares (miastenia grave, esclerose lateral amiotrófica, miopatias e síndrome de lambert-eaton); – cicatriz queloidal; – cicatrização comprometida devido a imunossupressão; – dermatoses ativas na zona de tratamento (psoríase e eczema); – profissão que envolve expressão facial (músicos, atores, oradores, etc); – distúrbios corporais dismórficos
--------------------------	---

A TB pode provocar interações medicamentosas, recomendando-se maior monitoração com o uso concomitante de aminoglicosídeos, anticolinérgicos e outros agentes bloqueadores neuromusculares (Patil et al., 2016; Pirazzini et al., 2017). Os aminoglicosídeos podem potencializar a ação da TB e podem estar indicados nos tratamentos de sialorreia. Deve-se ter cuidado com fármacos que atuem sobre a

transmissão neuromuscular (penicilamina, quinina, bloqueadores do canal de cálcio, entre outros) pois podem potencializar ou diminuir a ação da toxina (Barbosa & Barbosa, 2017).

2. USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO MEIO TERAPEUTICO EM MEDICINA DENTÁRIA

2.1. Disfunções Temporomandibulares

A disfunção temporomandibular (DTM) é definida como um conjunto de desordens musculoesqueléticas que envolvem os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas com a cabeça e pescoço (Ivask, Leibur, Akermann, Tamme, & Voog-Oras, 2016; Oliveira, 2017; Rodrigues, 2017).

A DTM pode ser caracterizada por distúrbios musculares, nomeada DTM miogénica, e/ou articulares. A DTM miogénica é mais prevalente que a articular (Barbosa & Barbosa, 2017).

A etiologia precisa das DTM ainda não foi totalmente esclarecida, sendo um tema controverso na comunidade científica. Porém, existe concordância entre a maioria dos autores que a etiologia da DTM é multifatorial (Almeida, Fonseca, & Félix, 2016). Como tal, considera-se a etiologia desta disfunção complexa, podem estar envolvidos hábitos parafuncionais voluntários (roer unhas, segurar objetos entre os dentes) e involuntários (bruxismo, apertamento dentário), traumas, alterações da posição mandibular decorrentes de alterações oclusais e posturais, entre outros. Além destes, os fatores psicossociais que geram desequilíbrio emocional e estresse ao paciente, podem exacerbar problemas relativos aos sintomas desta disfunção (Barbosa & Barbosa, 2017).

A maioria dos fatores etiológicos da DTM levam à hiperatividade muscular, que pode ou não se manifestar dolorosamente, depende da tolerância fisiológica individual de cada paciente. É importante referir que nem todo paciente que apresenta hiperatividade muscular envolvendo os músculos da mastigação desenvolve DTM, pois o desenvolvimento desta disfunção envolve suscetibilidade individual, vinculada a características associadas a fatores endócrinos e neurológicos, relacionados com os processos inflamatórios e dolorosos (Barbosa & Barbosa, 2017).

A figura 5 apresenta a relação entre fatores etiológicos e contribuintes que levam a sintomas de DTM.

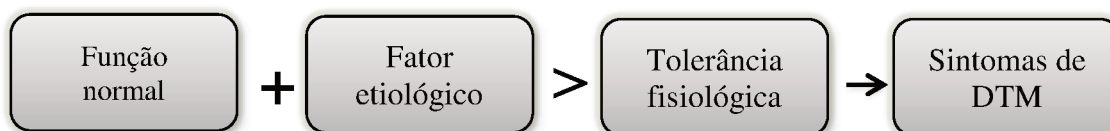


Figura 5: Relação entre fatores etiológicos e contribuintes que levam a sintomas de DTM (Adaptado de Okeson, 2008).

Uma etapa extremamente importante e complexa no controle da DTM é fazer o diagnóstico correto. Este é obtido através de avaliação minuciosa das informações obtidas na história clínica, exames físico e complementares (Okeson, 2008).

Existe uma variedade de sistemas de classificações para a DTM, devido a falta de consenso entre investigadores e clínicos sobre a etiologia desta disfunção assim como o seu diagnóstico, visto que não há concordância sobre os critérios de avaliação adequados. Diante deste facto, há décadas os principais grupos de estudo na área se esforçam para propor uma classificação para a DTM e dor orofacial, que traduza um consenso universal, de maneira a padronizar as metodologias de investigação, interpretação de resultados, e consequentemente contribuir para uma prática clínica mais eficiente, baseada em prova científica adequada. Um novo sistema de diagnóstico e classificação foi publicado em 2014, designado *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC-TMD), após inúmeros estudos e um processo multicêntrico de validação nos Estados Unidos da América. Atualmente, a classificação mais consensual e validada, é o sistema de taxonomia expandida, comum às classificações da *American Association of Orofacial Pain* (AAOP) e DC-TMD, que contempla o modelo biopsicossocial, através da avaliação física e psicossocial, representando a perspectiva ontológica atual da DTM e dor orofacial (Almeida et al., 2016; Schiffman et al., 2014).

A Tabela 7 apresenta o Eixo I (aspetos físicos) da taxonomia das DTM.

Tabela 7: Taxonomia das DTM (Retirado de Almeida et al., 2016).

DISTÚRBIOS ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR
1) Dor articular (CID-10 M26.62; CID-9 524.62)
a) Artralgia
b) Artrite
2) Distúrbios articulares
A) Distúrbios do complexo côndilo-disco (CID-10 M26.62; CID-9 524.63)
i. Deslocamento do disco COM redução
ii. Deslocamento do disco COM redução e bloqueios intermitentes
iii. Deslocamento do disco SEM redução e COM limitação de abertura
iiii. Deslocamento do disco SEM redução e SEM limitação de abertura
B) Outras hipomobilidades articulares (CID-10 M26.61; CID-9 524.61)
i. Adesão/Aderência
ii. Anquilose
a) Fibrosa
b) Óssea
C) Hiper mobilidade articular
i. Subluxação (CID-10 S03.0XXA; CID-9 830.0)
ii. Luxação (CID-10 S03.0XXA; CID-9 830.0)
a) Deslocamento fechado (CID-10 S03.0XXA; CID-9 830.0)
b) Deslocamento recorrente (CID-10 M26.69; CID-9 524.69)
c) Laxidez ligamentar (CID-10 M24.20; CID-9 728.4)
3) Patologia articular
A) Doença articular degenerativa (CID-M19.91; CID-9 715.18 localizada/primária)
i. Osteoartrose
ii. Osteoartrite
B) Artrite sistêmica (Artrite reumatoide: CID-10 M06.9; CID -9 714.0)
C) Condilose (CID-10 M26.69; CID-9 542.69)
D) Osteocondrite dissecante (CID-10 M93.20; CID-9 732.7)
E) Osteonecrose (CID-10 M87.08; CID-9 733.45)
F) Neoplasia (benigna: CID-10 D16.5; CID-9 213.1 - maligna: CID-10 C41.1; CID-9 170.1)
G) Condromatose sinovial (CID-10 D48.0; CID-9 238.0)
4) Fratura
A) Fratura fechada do processo condilar (CID-10 S02.61XA; CID-9 802.21)
B) Fratura fechada do processo subcondilar (CID-10 S02.62XA; CID-9 802.22)
C) Fratura aberta do processo condilar (CID-10 S02.61XB; CID-9 802.31)
D) Fratura aberta do processo subcondilar (CID-10 S02.62XB; CID-9 802.32)
5) Distúrbios congênitos ou de desenvolvimento
A) Aplasia (CID-10 Q67.4; CID-9 754.0)
B) Hipoplasia (CID-10 M67.28; CID-9 526.89)
C) Hiperplasia (CID-10 M67.28; CID-9 526.89)

Tabela 7 (cont): Taxonomia das DTM (Retirado de Almeida et al., 2016).

DISTÚRBIOS MUSCULARES
1) Dor muscular limitada à região orofacial
A) Mialgia (CID-10 M79.1; CID-9 729.1)
i. Mialgia localizada
ii. Dor miofascial
iii. Dor miofascial com dor referida
B) Tendinite (CID-10 M67.90; CID-9 727.9)
C) Miosite
i. Não infecciosa (CID-10 M60.9; CID-9 729.1)
ii. Infecciosa (CID-10 M60.009; CID-9 727.0)
D) Espasmo (CID-10 M62.838; CID-9 728.85)
2) Contratura
A) Muscular (CID-10 M62.40; CID-9 728.85)
B) Tendinosa (CID-9 727.81)
3) Hipertrofia (CID-10 M62.9; CID-9 728.9)
4) Neoplasia
A) Mandibular
i. Maligna (CID-10 C41.1; CID-9 170.1)
ii. Benigna (CID-10 D16.5; CID-9 213.1)
B) Tecidos moles de face, cabeça e pescoço
i. Maligna (CID-10 C49.0; CID-9 171.0)
ii. Benigna (CID-10 D21.0; CID-9 215.0)
5) Distúrbios de movimento
A) Discinésia orofacial
i. Movimentos anormais involuntários (CID-10 R25.1 <tremor não especificado>; R25.2 <caimbra ou espasmo>; R25.3 <fasciculação>; CID-9 781.0)
ii. Ataxia, não especificada (CID-10 R27.0; CID-9 781.3); Incoordenação muscular (CID-10 R27.9; CID-9 781.3)
iii. Subaguda, devido a drogas; Discinésia oral tardia (CID-10 G24.1; CID-9 333.85)
B) Distonia oromandibular
i. Aguda, devido a drogas (CID-10 G24.02; CID-9 333.72)
ii. Deformante, familiar, idiopática, de torção (CID-10 G24.1; CID-9 333.6)
6) Mialgia mastigatória atribuída a perturbações centrais ou sistêmicas
A) Fibromialgia (CID-10 M79.7; CID-9 729.1)
B) Mialgia mediada centralmente (CID-10 M79.1; CID-9 729.1)
CEFALEIAS
1) Cefaleia atribuída à DTM (CID-10 G44-89; CID-9 339.89; CID-10 R51 ou CID-9 784.0)
ESTRUTURAS ASSOCIADAS
1) Hiperplasia do processo coronóide (CID-10 M27; CID-9 526.89)

Habitualmente, alguns sinais de DTM que podem ser detetados pelo médico dentista durante a avaliação clínica do paciente, incluem limitações e/ou desvios dos movimentos mandibulares, ruídos articulares (estalos ou crepitações), hipertrofia da musculatura mastigatória (comumente do músculo masséter), alterações oclusais e/ou a presença de facetas de desgaste nos dentes, abfrações dentárias, desvios da linha mediana em máxima intercuspidação habitual ou em abertura bucal, etc. A dor orofacial é o principal sintoma de DTM referenciado pelos pacientes, e pode apresentar-se em inúmeras localizações, como dor na mandíbula, dor nos ouvidos, dor de cabeça, dor nos dentes, dentre outros (Barbosa & Barbosa, 2017; Bogucki & Kownacka, 2016). A dor associada a DTM pode ser grave, de longa duração e incapacitante, podendo reduzir significativamente a qualidade de vida do paciente (Batifol, Huart, Finiels, Nagot, & Jammet, 2018; Ivask et al., 2016). Outros sintomas de DTM, nomeadamente zumbido, alterações visuais e outras queixas neurológicas também podem estar presentes (Ivask et al., 2016).

Sabe-se que os sinais e sintomas da DTM são comuns na população geral. Inúmeros estudos epidemiológicos revelam que aproximadamente 41% da população já experienciou um sintoma de DTM, e em torno de 56% foi detetado pelo menos um sinal desta disfunção pelo médico. Ou seja, uma média de 40% a 60% da população possui algum tipo de DTM (Okeson, 2008). A DTM tem maior prevalência na população adulta, e a incidência é maior no género feminino (Barbosa & Barbosa, 2017; Ivask et al., 2016; Rodrigues, 2017) numa proporção significativa de 5:1 em relação aos homens (Rodrigues, 2017). Sugerem-se duas hipóteses para explicar essa diferença, a primeira esta relacionada ao fato de que as mulheres cuidam mais da própria saúde do que os homens, e a segunda esta associada às características hormonais femininas (Barbosa & Barbosa, 2017; Rodrigues, 2017).

A dor de cabeça é uma situação clínica muito frequente e um dos sintomas mais comuns relacionados com a DTM. Portanto, quando a mesma se origina nas estruturas mastigatórias, os médicos dentistas podem desempenhar importante papel no controlo desta dor, e devem ser capazes de identificar os fatores desencadeantes, antes de iniciar o tratamento, a fim de evitar procedimentos desnecessários (Okeson, 2008).

Como consequência da etiologia complexa, comumente, o tratamento da DTM envolve abordagem multidisciplinar onde diferentes especialidades médicas trabalham em conjunto. Dependendo do diagnóstico e das estruturas envolvidas, as abordagens terapêuticas conservadoras e reversíveis têm sido indicadas como o tratamento de

primeira linha, tais como fisioterapia, abordagem comportamental, psicoterapia, goteiras oclusais, e tratamento farmacológico (Barbosa & Barbosa, 2017; Batifol et al., 2018; Okeson, 2008; Villa, Raoul, Machuron, Ferri, & Nicot, 2019). As técnicas que utilizam infiltrações anestésicas ou a TB devem limitar-se aos casos que não respondem às técnicas conservadoras (Almeida et al., 2016). Com a finalidade de potencializar os resultados terapêuticos obtidos, as técnicas cirúrgicas como a artrocentese e artroscopia têm sido utilizadas associadas às terapias convencionais (Gonçalves, 2016). Em último caso, estão indicadas as terapias oclusais irreversíveis mais complexas (desgaste seletivo) ou cirúrgicas (Okeson, 2008; Rodrigues, 2017).

De acordo com Villa et al. (2019), a aplicação de TB-A nos músculos mastigatórios de pacientes com DTM é eficaz para controlar a dor e melhorar a qualidade de vida dos mesmos. Os autores chegaram a esta conclusão após a realização de um estudo retrospectivo, onde foram analisados 28 pacientes com disfunções temporomandibulares, tratados com aplicações de TB-A no período entre novembro de 2016 a setembro de 2017. Para esta análise os pacientes responderam a questionários do tipo QoL (*Quality of Life*), VAS (*Visual Analog Scale for Pain*) e OHIP-14 (*Oral Health Impact Profile – 14*). A DTM foi avaliada através do *Research Diagnostic Criteria* (RDC) e exame clínico de rotina realizado pelo mesmo médico, todos os pacientes apresentaram pelo menos dor miofascial. Outras disfunções diagnosticadas foram bruxismo (75%), deslocamento do disco (32%), dor de cabeça associada à DTM (10,5%), artralgia (7%) e deslocamento do disco sem redução (3,5%). Para o tratamento foram ministrados um total de 150 U de TB-A (Botox®). Os pacientes receberam 50 U de toxina em cada músculo masséter dividido em 3 sítios de aplicações, e 25 U em cada músculo temporal dividido em 2 sítios de aplicações (Figura 6). Após análise dos questionários, foi constatado que todos os pacientes relataram melhora significativa no QoL e nas pontuações do VAS em 1 e 3 meses após as aplicações de TB-A, e nenhum dos pacientes relatou efeito adverso após as injeções. Assim como várias outras publicações, os resultados deste estudo confirmaram melhora do alívio da dor após as aplicações de TB-A (Villa et al., 2019).

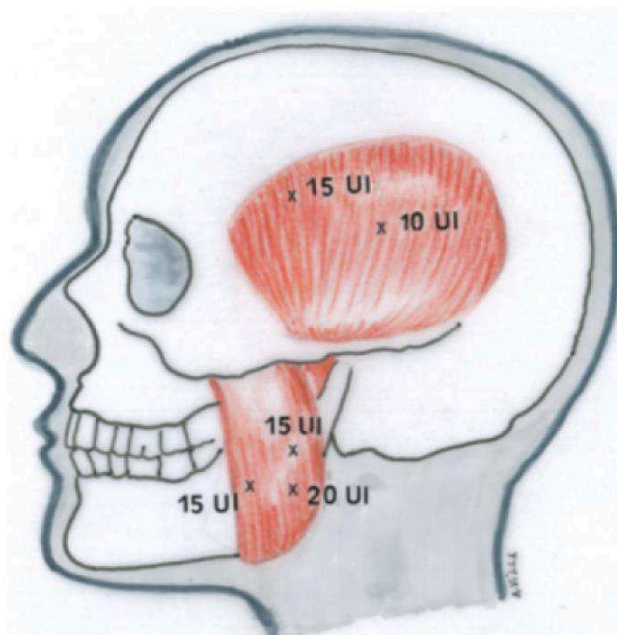


Figura 6: Distribuição das aplicações de Botox® nos músculos masséter e temporal (Retirado de Villa et al., 2019).

Um outro estudo randomizado, placebo controlado, duplamente cego, efetuado por Patel, Lerner, & Blitzler (2017), teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da IncobotulínicaA (Xeomin®) comparada com placebo, no alívio da dor associada à DTM. Para tal, 19 pacientes tratados sem sucesso com outros métodos conservadores, foram aleatoriamente divididos entre o grupo de tratamento e o grupo placebo. Os pacientes do grupo de tratamento que receberam IncobotulínicaA foram injetados sob orientação de eletromiografia, com 50 U em cada músculo masséter, 25 U em cada músculo temporal e 10 U em cada músculo pterigóideo lateral. Pacientes do grupo placebo receberam um volume igual de soro fisiológico nos mesmos músculos mastigatórios. Quatro semanas após as primeiras aplicações, os pacientes do grupo placebo que não tiveram pelo menos 50% de redução no alívio da dor foram cruzados para o grupo das aplicações de IncobotulínicaA. E os pacientes do grupo de tratamento foram cruzados para o grupo de aplicações de soro fisiológico. A escala de dor relatada por cada paciente foi registada em intervalos de 4 semanas após a injeção, durante 16 semanas. Os pacientes também foram avaliados em relação aos efeitos adversos. Verificou-se que os pacientes do grupo de tratamento, às 4 semanas relataram redução significativa da dor em relação ao grupo placebo, e nenhum efeito adverso foi observado. Este estudo demonstrou a utilidade da IncobotulínicaA no tratamento da DTM em comparação ao placebo, inclusivamente a

mesma deve ser considerada nos casos que não respondem às técnicas conservadoras (Patel et al., 2017).

1.1.1. Dor miofascial

A dor miofascial corresponde a quase metade dos casos de DTM, seu diagnóstico e tratamento são um grande desafio para os profissionais de saúde (Awan et al., 2019). Tal condição é definida como uma dor miogénica que geralmente irradia para além do sítio principal, originada por zonas hipersensíveis e enrijecidas nos músculos esqueléticos, nomeadas como pontos de gatilho (PG) (Barbosa & Barbosa, 2017; Bogucki & Kownacka, 2016; Okeson, 2008).

Sabe-se que a etiologia da dor miofascial é complexa e ainda não totalmente conhecida, pode estar associada a fatores predisponentes locais (tensão muscular, trauma, hábitos posturais), e sistémicos (infecções, alterações vitamínicas, hiperuricémia, deficiência de estrogénio, anemia, deficiência de ferro, entre outros) (Almeida et al., 2016).

O diagnóstico e identificação dos PG são realizados através de exame físico (palpação), testes funcionais e pode ser feito também exame complementar como a ultrassonografia (Barbosa & Barbosa, 2017).

Os PG podem estar localizados nos tecidos musculares ou nas inserções tendinosas (Okeson, 2008), e podem originar características de dor referida, sensibilidade referida, disfunção motora e/ou fenómenos autonómicos (habitualmente na zona de referência dolorosa). Estes últimos incluem sudorese anormal, lacrimejamento persistente, coriza e salivação. Neste caso, a salivação pode ser controlada de forma precisa com aplicação de TB diretamente no ponto de gatilho. Este tipo de aplicação tem suporte inicial de estudos pilotos de alta qualidade (Barbosa & Barbosa, 2017).

Além dos músculos mastigatórios (masséteres, temporais e pterigóideos), outros músculos como as fibras superiores do trapézio, esplénios e esternocleidomastóideo podem estar envolvidos na fisiopatologia da DTM miogénica (Barbosa & Barbosa, 2017). Os casos mais simples envolvem um único músculo, enquanto os casos mais complexos podem afetar vários músculos (Awan et al., 2019).

A figura 7 apresenta os principais sítios de irradiação da dor em PG habituais.

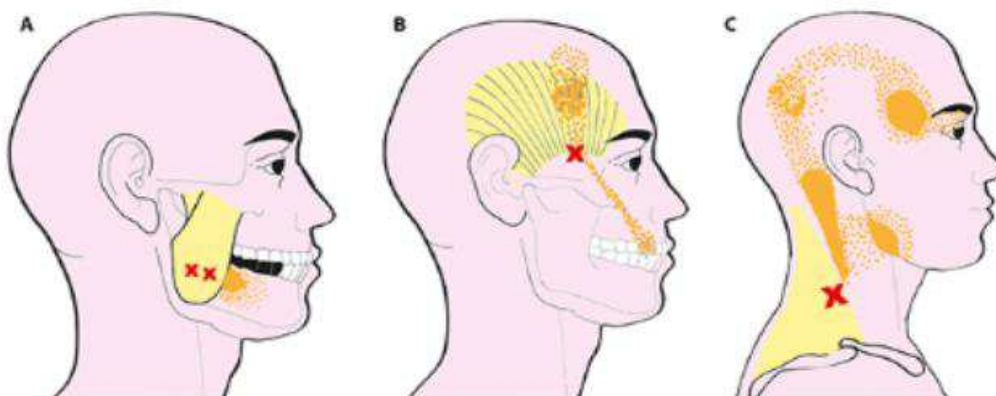


Figura 7: Principais sítios de irradiação da dor em PG habituais. (A) Músculo Masséter – refere dor para os dentes inferiores; (B) Músculo Temporal – refere dor para os dentes superiores e (C) Músculo Trapézio – refere dor para trás da orelha, têmporas e ângulo da mandíbula (Retirado de Barbosa & Barbosa, 2017).

Frequentemente o paciente com dor miofascial manifesta queixas de dor regional e persistente que pode ocasionar a perda de amplitude de movimento dos músculos afetados. O paciente pode descrever esta dor como constante, apesar da mesma estar normalmente relacionada com a atividade muscular (Almeida et al., 2016). A dor miofascial é um dos fatores mais comuns associados à cefaleia do tipo tensional. Os pontos de gatilho podem causar dor referida que se apresentam como dor de cabeça. Um profissional experiente, deve ser capaz de identificar estas relações, para que o tratamento adequado possa ser instituído (Okeson, 2008).

O tratamento da dor miofascial deverá ter abordagem multidisciplinar, incluindo a farmacoterapia, a fisioterapia, a psicoterapia, entre outros (Almeida et al., 2016).

Resultados que revelam a eficácia da terapia com TB nas dores miofasciais têm sido demonstrados por vários estudos, como foi o caso de um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, placebo controlado, realizado em 2008 com 20 pacientes, sendo 10 homens e 10 mulheres, com idades entre 25-45 anos. Os mesmos apresentavam diagnóstico clínico de bruxismo e dor miofascial dos músculos mastigatórios, esta última foi diagnosticada de acordo com o RDC. De entre os 20 pacientes, 10 foram tratados com aplicações de TB, os outros 10 formaram o grupo de controlo e receberam aplicações de soro fisiológico. No protocolo de tratamento com a TB-A (Botox[®]) foram ministradas 4 injeções intramusculares (30U) para cada lado dos músculos masséteres, e 3 injeções (20U) nos músculos temporais anteriores, para um total de tratamento de 100U. As aplicações foram feitas durante uma única consulta sob controlo anatomo-topográfico

e/ou ultrassonográfico. Os parâmetros avaliados no início e em três consultas de acompanhamento de uma semana, um mês e seis meses foram: dor em repouso e durante a mastigação; eficiência da mastigação; máxima abertura bucal não assistida e assistida, movimentos de protrusão e lateralidade; limitação funcional durante os movimentos habituais da mandíbula; eficácia subjetiva do tratamento e tolerância do tratamento. Os resultados das análises descritivas mostraram que os valores de máxima abertura bucal não assistida e assistida, movimentos de protrusão e lateralidade apresentaram um leve aumento no grupo da TB, e não houve alteração no grupo de controle. Os sintomas de dor em repouso e à mastigação diminuíram no grupo da TB, e permaneceram constantes no grupo de controle, apesar da eficiência mastigatória não ter melhorado em ambos os grupos. Da mesma forma, não houve mudanças na limitação funcional durante os movimentos habituais da mandíbula entre os grupos. Em relação aos parâmetros subjetivos de eficácia do tratamento, o grupo da TB referiu melhora maior com o passar do tempo, do que o grupo de controle. A tolerância do tratamento foi boa para ambos os grupos. Embora as diferenças entre o grupo da TB e o grupo de controle não tenham sido significantes em alguns parâmetros, e o tamanho da amostra seja pequeno (apenas 20 pacientes), os resultados deste estudo estão em conformidade com a literatura, e apoiam a eficácia da TB-A para reduzir os sintomas de dor miofascial (Guarda-Nardini et al., 2008).

Contudo, apesar de existirem relatos positivos sobre o uso da TB na dor miofascial, há estudos que revelam resultados variados, que indicam haver falta de consenso sobre a eficácia desta terapia. Devido à falta de diagnóstico e protocolo de tratamento padronizados, amostras pequenas, e acompanhamentos periódicos pouco frequentes (Awan et al., 2019), verifica-se a necessidade da realização de novos estudos com melhores critérios metodológicos, a fim de avaliar a real eficácia da TB (Awan et al., 2019; Baker & Nolan, 2017; Filho et al., 2016; Guarda-Nardini et al., 2008; Rodrigues, 2017).

Embora ainda com grau de evidência discutível, a TB revela-se como um tratamento emergente para a dor miofascial, e deve ser considerada como um tratamento alternativo nos pacientes nos quais a terapêutica convencional não funcionou (Almeida et al., 2016).

1.1.2. Hipertrofia do músculo masséter

A hipertrofia do músculo masséter é uma condição pouco habitual, e é definida como um aumento de volume unilateral ou bilateral do músculo masséter (Acosta, Kelmer, Oliveira, & Oliveira, 2015). É benigna e geralmente assintomática, de origem indeterminada, normalmente é acompanhada de bruxismo ou trismos (limitação da abertura bucal devido a contratura muscular), e raramente se apresenta como um grande problema de saúde (Barbosa & Barbosa, 2017). Porém, em alguns casos, o aumento de volume pode ser demasiado grande e causar desfiguração facial, e pode estar associado à dor (Fedorowicz, Zuuren, & Schoones, 2013).

Comumente, a hipertrofia do músculo masséter apresenta-se na faixa etária com média de 30 anos, não há predominância de género, e supostamente é mais prevalente na população asiática. A etiologia desta condição tem sido atribuída a uma gama de fatores, nomeadamente estresse emocional, bruxismo crónico, hiperfunção massetérica, parafunções e microtrauma (Fedorowicz et al., 2013). Para além destes, outros fatores têm sido sugeridos, nomeadamente abuso de esteróides anabolizantes, clenbuterol, esclerodermia localizada, hemiatrofia facial e origem multifatorial associada a uma base genética (Barbosa & Barbosa, 2017; Fedorowicz et al., 2013).

O diagnóstico é estabelecido através da história clínica, exame físico e exames complementares, que incluem a ressonância magnética, ultrassonografia e tomografia computadorizada. Estes exames também são importantes para exclusão de possíveis patologias, tais como cistos, tumores benignos ou malignos e distúrbios das glândulas salivares (Acosta et al., 2015; Ayhan & Kasapoglu, 2018).

Muitas terapêuticas com graus variados de sucesso e fracasso têm sido utilizadas para tratar a hipertrofia do músculo masséter, incluindo terapia farmacológica, ajustes oclusais, prevenção de hábitos parafuncionais, aplicações de TB-A e cirurgias mais invasivas (Ayhan & Kasapoglu, 2018; Fedorowicz et al., 2013).

Os efeitos positivos do tratamento menos invasivo com aplicações de TB-A nos músculos masséteres tem sido relatados em diversos casos de hipertrofia (Acosta et al., 2015; Ayhan & Kasapoglu, 2018; Barbosa & Barbosa, 2017; Filho et al., 2016). Tal como demonstra o estudo randomizado, duplamente cego, com 35 indivíduos que apresentavam hipertrofia do músculo masséter bilateral, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de 2 marcas comerciais de TB-A, Botox® (ONA) e Nabota® (NBT), na redução da hipertrofia. Aleatoriamente, foram aplicados 25 U de ONA em um lado, e 25 U de

NBT no outro lado do masséter. O controle foi realizado através de documentação fotográfica padronizada, obtida no início do estudo, e 1, 3 e 6 meses após o tratamento. O volume médio do músculo foi analisado através de tomografia computadorizada tridimensional, no início do estudo, e 3 e 6 meses após as aplicações das toxinas. Além disso, a satisfação dos pacientes e efeitos adversos também foram registrados em todas as consultas de controle. De entre os resultados obtidos, foi relatado que o volume médio do masséter reduziu significativamente em ambos os lados no controle de 3 e 6 meses. A figura 8 e 9, respectivamente, apresentam a melhoria clínica e a tomografia computadorizada de um paciente representativo. As duas marcas de TB-A forneceram eficácia e segurança comparáveis para a redução do músculo. A maioria dos pacientes (71,4 – 80%) ficaram satisfeitos com os resultados. Nenhum efeito adverso, em ambos os lados, foi relatado após as aplicações (Wanitphakdeedecha et al., 2017).

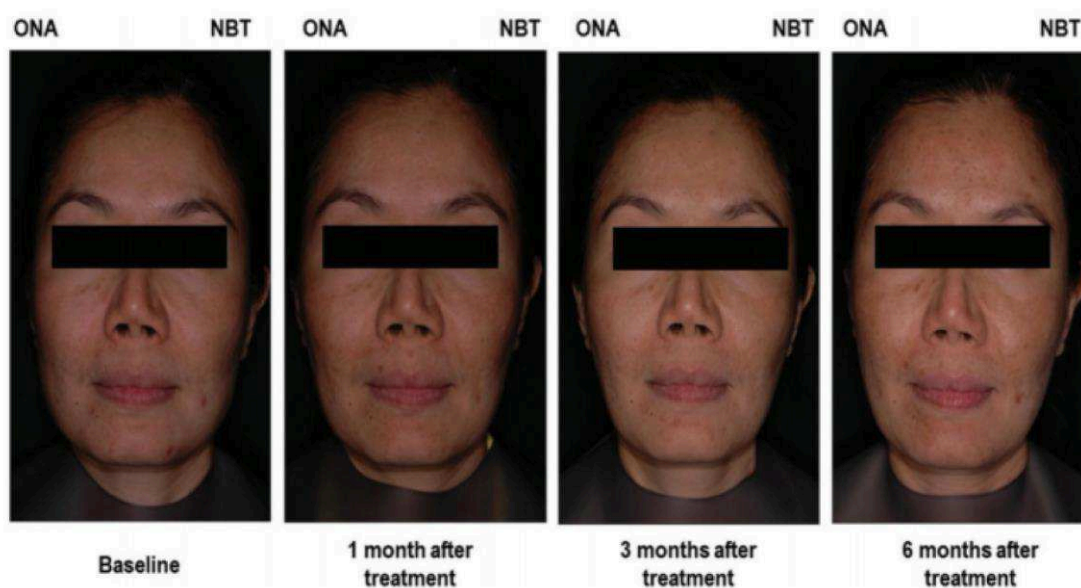


Figura 8: Redução do masséter em um caso representativo, no início, e em 1, 3 e 6 meses após o tratamento. O lado direito do músculo foi tratado com ONA, e o lado esquerdo foi tratado com NBT (Retirado de Wanitphakdeedecha et al., 2017).

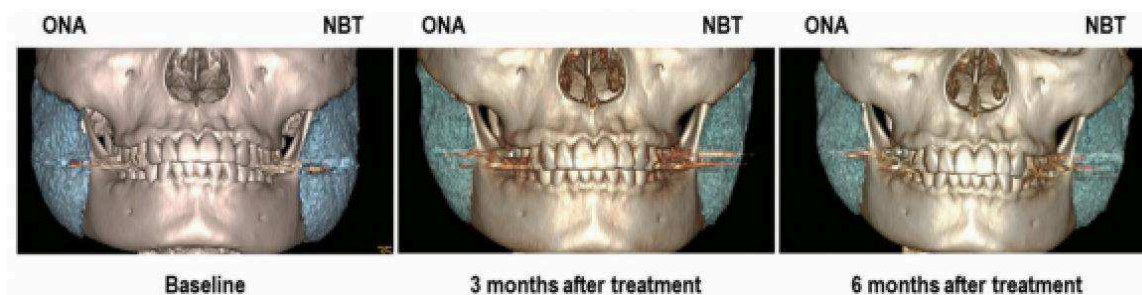


Figura 9: Imagens de tomografia computadorizada tridimensional de um caso representativo, no início, e em 3 e 6 meses após o tratamento. O lado direito do músculo foi tratado com ONA, e o lado esquerdo foi tratado com NBT (Retirado de Wanitphakdeedecha et al., 2017).

De acordo com Ayhan & Kasapoglu (2018), atualmente não existe protocolo de tratamento padrão na literatura para esta hipertrofia. Os achados clínicos e as expectativas dos pacientes devem ser muito bem avaliados. A taxa de sucesso com o tratamento isolado com TB é baixa, quando a hipertrofia do masséter provoca alterações aposicionais ósseas, neste caso, a opção cirúrgica também deve ser considerada. Sendo assim, os autores apresentaram um relato de caso de um paciente com 22 anos de idade, com hipertrofia unilateral do músculo masséter no lado direito, e com ausência de dor, hábitos parafuncionais, limitação de abertura da boca, bruxismo, trauma e patologias. O tratamento foi realizado com aplicações de TB-A (Botox®) em duas sessões, com intervalo de um mês. Na primeira consulta foi aplicado 75 U de TB-A, igualmente em cinco sítios no centro do terço inferior do músculo masséter, e na segunda consulta foi aplicado um adicional de 60 U de toxina no músculo. Durante o período de 6 meses de *follow up*, houve redução clinicamente significativa do masséter, porém não foi o suficiente para a total satisfação do paciente. Então, o mesmo foi submetido à cirurgia com abordagens intraoral com ressecção de parte do masséter do lado direito, e extraoral, com remodelação e suavização de ambos os lados dos alargamentos ósseos nos ângulos mandibulares (Figura 10) (Ayhan & Kasapoglu, 2018).



Figura 10: (a) Foto inicial; (b) Após um mês da primeira aplicação de TB; (c) Após um mês da segunda aplicação de TB; (d) Após seis meses da cirurgia (Retirado de Ayhan & Kasapoglu, 2018).

Fedorowicz et al. (2013), ao realizarem uma análise abrangente a inúmeras referências e ensaios clínicos, constataram que são necessárias elaborações de novos estudos randomizados controlados sobre o uso da TB na hipertrofia do masséter. Estes devem ser bem planejados, com inserção de avaliações subjetivas e objetivas, comparativas entre o início e pós tratamento, incluindo fotografia clínica, medidas físicas de alterações no contorno facial, força máxima, cefalometria e estudos eletromiográficos da função do músculo masséter. Além disso, a qualidade dos relatórios deve ser mais rigorosa, deve-se incluir descrições detalhadas de todos os aspectos da metodologia para permitir melhor avaliação e interpretação dos resultados.

1.1.3. Luxação da articulação temporomandibular

A luxação da ATM é uma limitação do movimento mandibular, na qual o paciente não consegue fechar a boca sem ajuda especializada (Barbosa & Barbosa, 2017). Esta luxação ocorre quando há deslocamento do côndilo, anteriormente à eminência articular e é incapaz de retornar espontaneamente. O deslocamento do côndilo é classificado de acordo com o seu curso (agudo, recorrente ou habitual), sua direção (anterior, posterior, superior e lateral), e o lado afetado (unilateral e bilateral) da mandíbula. O tipo de luxação mais comum é a bilateral e anterior (Yoshida, 2018).

A luxação da ATM é responsável por cerca de 3% de todas as luxações documentadas, afeta principalmente jovens adultos, entre 25 e 45 anos de idade, porém pode ocorrer também em idosos propensos à esta luxação. Esta patologia possui grande

impacto sobre a vida do paciente, devido ao comprometimento das funções essenciais, tais como a fala e mastigação, e a limitação dolorosa associada a mobilidade articular (Prechel, Ottl, Ahlers, & Neff, 2018). Para além das dificuldades com a fala e mastigação, e dor na ATM e nos músculos mastigatórios, comumente, os sintomas encontrados nas luxações bilaterais incluem boca aberta fixa, mandíbula saliente e salivação (Yoshida, 2018).

As causas da luxação da ATM podem ser espontâneas ou traumáticas, os fatores desencadeantes mais comuns são atividades espontâneas associadas à ampla abertura da boca, tais como bocejar, rir ou morder. Já os fatores menos comuns são os traumáticos, nomeadamente medicamentos anti dopaminérgicos, intubação, exames endoscópicos e tratamentos dentários prolongados (Prechel et al., 2018).

A luxação recorrente ou habitual da ATM pode estar associada a alterações morfológicas como eminência atrófica, hipermobilidade articular generalizada, desarmonia oclusal e alterações funcionais como hipertonia muscular (Yoshida, 2018). Além de distúrbios como a doença de Parkinson e distonia oromandibular, outro fator predisponente para a luxação da ATM é a múltipla perda dentária, com consequente falta de suporte posterior (Prechel et al., 2018).

Os tratamentos conservadores para a luxação da ATM, incluem relaxantes musculares, fisioterapia, terapia com talas e instruções para evitar a abertura da boca. O tratamento das luxações agudas é a redução manual de uma só vez, em alguns casos, é necessária a aplicação de anestesia ou sedação. O método mais comum é o reposicionamento hipocrático, para tal aplica-se pressão descendente nos dentes posteriores, e pressão ascendente no queixo enquanto empurra a mandíbula posteriormente. No entanto, este tratamento é ineficaz nos casos de luxação recorrente ou habitual. Nestas, o tratamento menos invasivo inclui aplicações de TB ou terapia sanguínea autóloga. Se estes métodos forem ineficazes, intervenções cirúrgicas podem ser necessárias (Prechel et al., 2018; Yoshida, 2018).

A primeira vez que foi descrito o tratamento da luxação recorrente da ATM com aplicação de TB no músculo pterigóideo lateral, foi em 1995, e desde então inúmeros estudos relataram a eficácia e segurança deste tratamento. Assim como demonstra o estudo de Yoshida (2018), que comparou os resultados do tratamento após aplicação de TB, guiada por eletromiografia na cabeça inferior do músculo pterigóideo lateral, em 32 pacientes com luxação recorrente, sendo 19 mulheres e 13 homens, com idade média de 62,3 anos. Os mesmos foram divididos em dois grupos, o neurogénico, com 8 mulheres

e 12 homens que apresentavam distúrbios neurológicos associados a hiperatividade muscular, tais como doença de Parkinson ou distonia oromandibular, e o grupo habitual, com 11 mulheres e 1 homem, com ausência de hiperatividade muscular associada a doenças neurológicas. Foram aplicadas um total de 102 injeções de Botox® por via intraoral, e a dosagem foi de 50U em cada sessão do tratamento. O tempo de duração média do acompanhamento foi de 29,5 meses. Após análise dos dados, verificou-se que a percentagem de uma única aplicação de TB foi maior no grupo habitual, ou seja, o grupo neurogénico exigiu significativamente mais aplicações de TB para alcançar um resultado positivo. Nenhuma reação adversa significativa imediata ou tardia foi detetada. Além disso, este estudo também analisou a segurança da injeção de TB na cabeça inferior do músculo pterigóideo lateral, devido a dificuldade de inserção precisa da agulha pela complexidade anatómica desse músculo, e do risco de lesão da artéria maxilar. Recentemente, foi publicado um método que utiliza uma guia de agulha, desenvolvida e fabricada por CAD/CAM, sendo considerado pelos autores deste estudo o método mais eficaz relatado até agora, pois permite a aplicação da TB com maior precisão e segurança que os profissionais normalmente levariam anos para alcançar (Figura 11) (Yoshida, 2018).

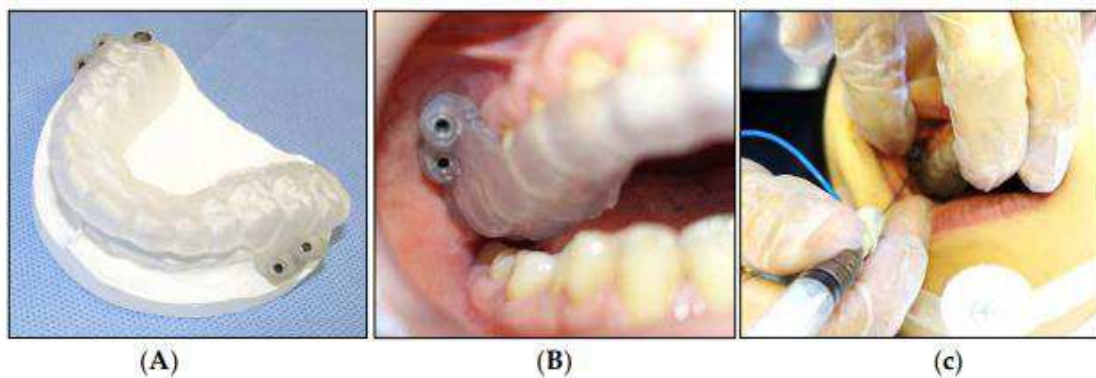


Figura 11: (A) Guia de agulha fabricada por CAD/CAM; (B) Guia posicionado em boca; (c) Injeção de TB guiada por eletromiografia com auxílio da guia de agulha (Retirado de Yoshida, 2018).

A pesquisa realizada por Prechel et al. (2018), através de revisão bibliográfica baseada numa seleção criteriosa de artigos pertinentes, teve o objetivo de descrever um protocolo terapêutico padronizado para a luxação da ATM, a fim de otimizar o atendimento aos pacientes. Quatro bases de dados eletrônicas foram utilizadas para a pesquisa, e um total de 136 estudos foram escolhidos para análise. De acordo com os

resultados, a luxação recorrente pode ser tratada de forma minimamente invasiva com a TB. Os pacientes não apresentaram recorrência da luxação por um período de pelo menos 5 meses, após uma única ou múltiplas aplicações de TB no músculo pterigóideo lateral. Porém, em alguns casos, os resultados a longo prazo não foram satisfatórios, e foi necessária intervenção cirúrgica. Após verificação dos resultados, os autores concluíram que os padrões terapêuticos estabelecidos nos últimos anos tiveram ampla aceitação internacional. Contudo, recomendações de alto grau baseadas em evidências ainda não podem ser emitidas, devido a falta de dados confiáveis na maior parte dos estudos disponíveis, sobre os possíveis tratamentos para esta luxação. São necessários estudos mais qualificados, ensaios clínicos randomizados, controlados, e meta análises, com amostras maiores, critérios metodológicos homogêneos e tempos mais longos de acompanhamento (Prechel et al., 2018).

2.2. Bruxismo

Devido seu potencial impacto clínico no sistema estomatognático, o bruxismo é considerado uma condição oral de grande importância para os médicos dentistas (Canales et al., 2017). O mesmo é classificado como uma parafunção, predominantemente influenciado por estímulos do SNC, e geralmente é considerado fator importante na etiologia da DTM (Biasotto-Gonzalez, 2005).

Recentemente, em um painel de consenso internacional, o bruxismo foi definido de forma simples e universal, como uma atividade repetitiva dos músculos mastigatórios caracterizada por apertamento ou rangimento dos dentes e/ou por travamento da mandíbula ou o ato de empurrá-la (Barbosa & Barbosa, 2017; Canales et al., 2017).

De modo geral verifica-se uma grande variação de prevalência de bruxismo apresentada na literatura (Barbosa & Barbosa, 2017), porém estudos indicam que é mais comum na população mais jovem, e parece não haver predileção por gênero (Kesikburun, Alaca, Aras, Tugcu, & Tan, 2014).

Esta condição pode manifestar-se durante o dia (bruxismo em vigília), no entanto é mais habitual durante o sono (bruxismo do sono) (Jankovic, 2018). Dependendo do tipo de prevalência da contração muscular, o bruxismo também pode ser classificado em cêntrico ou excêntrico. O bruxismo cêntrico ocorre através do apertamento dentário, sendo definido como travamento forçado dos maxilares numa relação estática. De outro

modo, o bruxismo excêntrico caracteriza-se pelo ranger dos dentes, onde há apertamento dentário e movimentos protrusivos e lateroprotrusivos (Francescon, 2014).

A etiologia do bruxismo não é bem compreendida, porém existe consenso entre os estudos sobre a natureza multifatorial desta condição, e tem sido associado com distúrbios do sono, doenças neurodegenerativas, distúrbios de movimento, substâncias químicas com potencial uso abusivo, distúrbios psiquiátricos e medicamentos (Barbosa & Barbosa, 2017; Francescon, 2014; Jankovic, 2018). No passado, fatores periféricos como interferências oclusais e desvios na anatomia das estruturas ósseas orofaciais eram considerados os fatores causadores mais importantes do bruxismo. Atualmente, sabe-se que os fatores oclusais são importantes para a distribuição das forças provenientes do bruxismo, contudo as evidências indicam que esta condição seja regulada centralmente e não periféricamente (Barbosa & Barbosa, 2017; Francescon, 2014).

Comumente, os sinais e sintomas de bruxismo são dor muscular e/ou articular, degeneração articular, dor de cabeça, hipertrofia muscular, lesão periodontal e desgaste dentário (Biasotto-Gonzalez, 2005; Kesikburun et al., 2014).

As abordagens terapêuticas para esta disfunção não são totalmente efetivas. Tradicionalmente o bruxismo tem sido tratado com goteiras oclusais, medicamentos e modificação comportamental (Jankovic, 2018; Kesikburun et al., 2014).

De acordo com variados estudos, a TB tem-se mostrado uma terapia promissora para inúmeros distúrbios e condições médicas, inclusive para o bruxismo (Barbosa & Barbosa, 2017).

Um estudo randomizado e controlado por placebo, efetuado por Ondo et al. (2018), teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia das injeções de TB-A nos músculos masséteres e temporais em pacientes com bruxismo do sono sintomático. Foram incluídos neste estudo 22 pacientes, de 18 a 85 anos, com bruxismo do sono, diagnosticados clinicamente e confirmado por polissonografia. Os pacientes foram divididos em dois grupos, 13 pacientes receberam as injeções de TB-A (Botox®), e os outros 9 foram inseridos no grupo controle. As doses de TB-A aplicadas foram 60 U em dois locais bilateralmente nos músculos masséteres, e 40 U em três locais bilateralmente nos músculos temporais. Consultas de controle foram realizadas após 4 e 8 semanas das aplicações, e foram analisadas as alterações nas dores, sendo que os resultados favoreceram o grupo da TB-A. Além disso, houve mudanças positivas no tempo total de sono e no número / duração dos episódios de bruxismo, também favorecendo o grupo da TB-A. Assim, os autores concluíram que a TB-A é um método eficaz e seguro no

tratamento de pacientes com bruxismo do sono. Contudo, deve-se considerar a limitação deste estudo, com tamanho da amostra pequeno, sendo necessária a realização de um estudo maior para a confirmação dos resultados (Ondo et al., 2018).

Com o objetivo de investigar os efeitos da aplicação de TB-A nos episódios motores da mandíbula durante o bruxismo do sono, Shim et al. (2014), efetuaram um estudo randomizado, e concluíram que uma única aplicação de TB-A (Neuronox®) é uma estratégia eficaz para controlar o bruxismo. Para tal, 20 pacientes foram avaliados, os mesmos tinham sido tratados com goteiras oclusais, para o controle do bruxismo do sono ou dor orofacial, por períodos que variaram de 3 meses a 10 anos, sem resultados efetivos. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos: grupo A formado por 10 pacientes que receberam injeções bilaterais de TB-A somente nos músculos masséteres, e grupo B formado pelos outros 10 pacientes que receberam as injeções bilaterais de TB-A em ambos os músculos masséteres e temporais. Uma dose de 25 U de Neuronox® foi aplicada em 3 locais diferentes de cada músculo, masséter e / ou temporal de cada paciente dos grupos A e B. Foram feitas gravações vídeo-polissonográficas antes e 4 semanas após as aplicações. Vários parâmetros foram utilizados para pontuar e analisar a atividade muscular mastigatória rítmica (RMMA) e atividade orofacial. Registos eletromiográficos também foram feitos, após análise dos resultados verificou-se que as aplicações de TB-A diminuíram a amplitude de pico da atividade eletromiográfica do surto de RMMA nos músculos em ambos os grupos. Quatro semanas após as injeções, 9 pacientes relataram diminuição do rangimento dentário e 18 pacientes referiram diminuição na rigidez mandibular matinal (Shim et al., 2014).

Canales et al., (2017) realizaram uma revisão sistemática através de busca eletrónica a várias bases de dados, com o objetivo de identificar artigos em língua inglesa relacionados à eficácia da TB no manejo do bruxismo, publicados de janeiro de 1980 a março de 2016. Após seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 16 artigos foram lidos na íntegra, e após consenso, 5 artigos relacionados ao bruxismo do sono foram incluídos na revisão sistemática, dos quais 3 foram estudos controlados e randomizados, e 2 não foram controlados antes e depois. Os mesmos apresentaram diferentes abordagens no diagnóstico do bruxismo do sono, nas dosagens de TB-A e nas consultas de controlo. Também houve diferença no tamanho da amostra dos diferentes estudos, com variação de 12 a 120 indivíduos, totalizando 188 pacientes, com faixa etária de 18 a 45 anos. As dosagens de TB-A aplicadas nos músculos masséteres e temporais variaram, respetivamente, de 8 a 80 U e de 0 a 25 U, e nas

consultas de controlo houve variações de 2 a 24 semanas. Apenas um estudo utilizou a polissonografia como método de diagnóstico do bruxismo do sono, outro estudo utilizou a eletromiografia, e os restantes foram baseados em história clínica e exame clínico. Após análise dos resultados, os autores concluíram que a TB-A minimiza os sintomas e reduz a intensidade das contrações musculares, portanto é uma opção de manejo para as consequências do bruxismo do sono. Porém, são necessários mais estudos sobre o tema, sendo recomendados estudos clínicos controlados, randomizados, duplamente cegos e de longo prazo, com avaliações objetivas e com diagnóstico preciso de bruxismo do sono (Canales et al., 2017).

2.3. Sialorreia

A sialorreia também conhecida como ptialismo, é uma condição caracterizada pela falta de controle entre a produção e deglutição da saliva, devido a um aumento na sua produção ou a falhas em seu processo de drenagem (descoordenação dos músculos motores), com acumulação da mesma no interior da cavidade bucal. É considerada uma condição fisiológica até 15 a 36 meses, porém a partir dos 4 anos de idade passa a ser considerada patológica (Barbosa & Barbosa, 2017; Serra, 2014).

A salivação é controlada pelo sistema nervoso autónomo, que compreende o sistema nervoso parassimpático responsável pela quantidade de saliva produzida e o sistema nervoso simpático que controla a qualidade da saliva. As glândulas *major*, parótida, submandibular e sublingual, são as principais glândulas, e são responsáveis por 92-95% da secreção salivar total; os 5% restantes são produzidos pelas glândulas *minor*. A saliva desempenha importante função no processo de digestão, e é responsável pela proteção da cavidade oral (Restivo et al., 2018; Serra, 2014).

Normalmente a sialorreia ocorre como efeito adverso de algum fármaco ou devido a desordens neurológicas, tais como a esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, doença de Parkinson (Serra, 2014). Neste último caso, o excesso de saliva não controlada está presente em 70% a 80% dos casos. Na paralisia cerebral infantil, aproximadamente 10% a 57% dos pacientes apresentam esta condição (Barbosa & Barbosa, 2017).

A sialorreia trata-se de uma condição por vezes debilitante, e pode levar ao isolamento social voluntário do paciente. Podem ainda ocorrer outras complicações, nomeadamente aspiração, irritações na pele ao redor da boca, halitose, infeção da mucosa

oral e perioral, problemas de higiene, desidratação e até mesmo pneumonia (Barbosa & Barbosa, 2017).

O tratamento desta condição é multidisciplinar e poderá envolver inúmeros profissionais, tais como médico dentista, otorrinolaringologista, pediatra, neurologista e terapeuta da fala. Dentre os tratamentos tradicionais propostos para a sialorreia incluem-se os conservadores como medicação com anticolinérgicos e terapia da fala, e os tratamentos mais invasivos como radioterapia e intervenção cirúrgica. Todavia, estas opções de tratamentos podem apresentar limitações, a farmacoterapia revela-se muitas vezes ineficaz e ainda podem ocorrer efeitos adversos significativos, a radioterapia, raramente utilizada, pode acarretar numa maior incidência de neoplasias malignas, e o tratamento cirúrgico expõe os pacientes aos riscos da anestesia geral (Serra, 2014).

Atualmente, o uso da TB como terapia alternativa tem sido proposto nos casos dos pacientes que manifestam excesso de fluxo salivar patológico. Sabe-se que quando a toxina é injetada nas glândulas salivares, incluem-se as parótidas (Figura 12) e/ou submandibulares, inibe a estimulação dos recetores colinérgicos, o que resulta em uma redução temporária na produção de saliva. Como tal, contrariamente ao que acontece com os fármacos anticolinérgicos, a TB apresenta a vantagem de manter taxa basal de secreção de saliva, visto que as aplicações não incluem as glândulas menores e sublinguais, evitando assim a xerostomia. Inúmeros estudos mostram a eficácia e segurança da TB no controlo da sialorreia em crianças, adultos e idosos, comumente a ação deste fármaco apresenta variação de duração de 1,5 a 6 meses, e os efeitos adversos, quando raramente aparecem, incluem disfagia, dificuldade na mastigação e ligeira xerostomia. A principal desvantagem deste tratamento é a necessidade de reaplicações após o período de ação, e, portanto o custo elevado (Barbosa & Barbosa, 2017). Verificam-se maiores taxas de sucesso no tratamento com a toxina, quando aplicadas injeções sob orientação de ultrassons, de modo a obter aplicações mais precisas, e assim evitar possíveis efeitos adversos (Serra, 2014).



Figura 12: Sítios de aplicações da TB na glândula parótida (Retirado de Barbosa & Barbosa, 2017).

Os efeitos significativamente positivos da aplicação desta toxina foram também relatados no estudo randomizado de Restivo et al. (2018), que teve como objetivo avaliar os efeitos da injeção de TB-A na sialorreia em 90 pacientes, sendo 59 homens e 31 mulheres com faixa etária entre 18 e 73 anos, e com diferentes distúrbios neurológicos. Além disso, foi avaliado também se o número de glândulas tratadas pode influenciar a eficácia do tratamento. Para tal, os pacientes foram divididos em 3 grupos, no grupo A a toxina foi aplicada em 4 glândulas, no grupo B em 3 glândulas e no grupo C em 2 glândulas. As doses injetadas foram de 25 U (57 pacientes receberam Botox® e 33 pacientes receberam Xeomin®) em cada glândula parótida e/ou submandibular, por via percutânea, e controlado por ultrassom. As doses totais aplicadas de toxina em cada paciente no grupo A foi 100 U, no grupo B foi 75 U e no grupo C foi 50 U. Como resultado, esse estudo mostrou que as aplicações de TB-A reduziram significativamente a sialorreia associada a diferentes doenças neurológicas em 91% dos pacientes, em 2 semanas após o tratamento. Este tratamento é altamente eficaz quando aplicado em 4 ou pelo menos 3 glândulas salivares. Foram observados efeitos adversos em apenas três pacientes, um deles queixou-se de disfagia 7 dias após a injeção da toxina, que desapareceu no prazo de 15 dias e os outros dois pacientes apresentaram hematoma no local da injeção (Restivo et al., 2018).

Um outro estudo, retrospectivo, realizado por Petracca et al. (2015), teve como objetivo analisar os dados de longo prazo (outubro de 2004 a março de 2012) do

tratamento para sialorreia com dois diferentes serotipos de TB, abobotulínica A (Dysport®) e rimabotulínica B (Neurobloc®), em 65 pacientes, sendo 33 com doença de Parkinson e 32 com esclerose lateral amiotrófica. A maioria destes pacientes foram previamente tratados com anticolinérgicos, sem sucesso clínico. Um total de 317 sessões (média 5 para cada paciente) foram realizadas em 8 anos de tratamentos repetidos, sendo 181 com 2500 U de rimabotulínica B e 136 com 250 U de abobotulínica A, e as aplicações foram efetuadas em pelo menos duas glândulas salivares, guiadas por ultrassom. Após análise dos resultados, verificou-se que 89% dos tratamentos resultaram efetivos, e não foram observadas diferenças significativas nos resultados relacionados ao diagnóstico e nem ao serotipo de TB. Com exceção de um caso de boca seca grave e dois de saliva viscosa problemática, os demais efeitos adversos foram transitórios e classificados como leves a moderados. Assim sendo, mesmo em longo prazo de acompanhamento, o tratamento com ambos os serotipos de TB, sob orientação de ultrassom, é seguro e eficaz para o controlo da sialorreia. Outro objetivo dos autores deste estudo, foi realizar uma revisão bibliográfica através do Pubmed e Cochrane, entre janeiro de 1999 a fevereiro de 2014, sobre os relevantes estudos das aplicações de TB na sialorreia. A partir destes dados, concluiu-se que os resultados já citados do presente estudo estão em consonância com a maioria dos trabalhos relatados na literatura, e ampliam os dados científicos disponíveis que indicam garantir a eficácia e segurança do tratamento da TB tipo A e B a longo prazo para a sialorreia associada a variadas condições neurológicas (Petracca et al., 2015).

2.4. Implantes dentários

Recentemente, o uso terapêutico da TB tem sido relatado em implantologia. Ainda em fase experimental, estudos indicam que a aplicação pré cirúrgica da toxina parece ser um método seguro e eficaz na redução profilática da força dos músculos mastigatórios, masséter e temporal, durante a fase inicial de osteointegração, em implantes reabilitados com carga imediata (Barbosa & Barbosa, 2017; Filho et al., 2016).

Atualmente, os implantes dentários são considerados o *gold standard* da reabilitação de pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos. A técnica tradicional (implante tardio), compreende duas fases distintas de tratamento, cirúrgica e protética. Na fase cirúrgica instala-se os implantes propriamente ditos, e na fase protética, após 3 a 6

meses, conclui-se o trabalho com a colocação da prótese. Com o melhor entendimento da osteointegração, evolução das técnicas e dos materiais, foi possível reduzir o tempo de tratamento, com o estabelecimento da reabilitação protética sobre implante dentário com carga imediata. Neste método, tal qual o nome indica, a prótese é colocada logo após a cirurgia ou em poucos dias depois da instalação do implante (Donini, Tuler, & Amaral, 2013).

Inúmeros fatores deverão ser considerados para a indicação da técnica de carga imediata, nomeadamente estabilidade primária do implante, quantidade e qualidade do osso, carga oclusal pós operatória (deve ser mínima), ausência de doença periodontal, comorbidades sistêmicas como a diabetes ou osteoporose, entre outros (Barbosa & Barbosa, 2017).

A sobrecarga oclusal é responsável por grande parte das falhas dos implantes. Contrariamente aos dentes naturais, os implantes reagem de forma diferente às forças oclusais, devido a ausência dos ligamentos periodontais. Portanto, o controle biomecânico da oclusão é um dos fatores determinantes para o sucesso do tratamento com prótese sobre implantes, especialmente nos casos de prótese com carga imediata (Donini et al., 2013).

Assim, a aplicação pré cirúrgica de TB nos músculos mastigatórios, otimiza os resultados da osteointegração dos implantes. Para pacientes que serão submetidos à carga imediata, a aplicação de TB deve ser realizada duas semanas antes da cirurgia do implante, aplica-se 30 U de TB-A em cada lado do músculo masséter distribuída em 3 pontos (10 U por ponto), e 15 U em cada lado do músculo temporal distribuída em 3 pontos (5 U por ponto) (Barbosa & Barbosa, 2017).

Sabe-se que o bruxismo está supostamente associado a um risco aumentado de insucesso nos implantes, e poucas publicações têm sugerido orientações clínicas a fim de reduzir os riscos de complicações e falhas de implantes devido a esta patologia (Caner, Aylin, Sema, Alper, & Selim, 2017).

Um estudo retrospectivo realizado por Caner et al. (2017), teve como objetivo relatar os resultados do uso da TB-A como tratamento pré cirúrgico em pacientes com implantes com carga tardia. Um total de 10 pacientes sistemicamente saudáveis e com bruxismo foram incluídos neste estudo, sendo divididos em 2 grupos, 5 pacientes no grupo teste e os outros 5 no grupo controle. Todos os pacientes receberam o tratamento de reabilitação protética de arcada maxilar completa sobre 6 implantes com carga tardia. No grupo teste, foram feitas aplicações de TB-A nos músculos masséter e temporal, antes

da cirurgia de colocação dos implantes. Os pacientes foram acompanhados por 2 anos após os tratamentos, a sobrevida dos implantes e o nível ósseo peri-implantar foram avaliados. Neste período, não foram registadas falhas nos implantes e complicações protéticas no grupo teste. Aos 2 anos após os tratamentos, 3 pacientes apresentaram fratura de porcelana e soltura de parafuso. Foi possível concluir que a aplicação de TB-A pré-cirúrgica é eficaz para reduzir os potenciais riscos do tratamento com prótese sobre implantes em pacientes com bruxismo. Verifica-se a necessidade da realização de novos estudos clínicos randomizados, com longo prazo de acompanhamento, para avaliar com maior precisão a eficácia e segurança deste método de tratamento (Caner et al., 2017).

III. CONCLUSÃO

Nos últimos anos, o uso terapêutico da TB em Medicina Dentária tem adquirido suporte baseado em evidências científicas. A polivalência terapêutica da TB, com sua capacidade única de reduzir temporariamente as contrações musculares, evitar hipersecreção das glândulas salivares e possivelmente reduzir a dor devido a sua ação anti nociceptiva, tem suscitado interesse por parte dos médicos dentistas com o objetivo de beneficiar os seus pacientes.

É importante referir que o modo mais apropriado e efetivo de controlar qualquer desordem é através da eliminação da etiologia, e sempre que possível isto deve ser feito. Certamente a TB não é a primeira opção de tratamento para as DTM, bruxismo ou sialorreia. Contudo, para os pacientes em que os tratamentos conservadores tradicionais não resultem, pode-se considerar a utilização deste fármaco.

A natureza temporária dos efeitos da TB minimiza o impacto de potenciais efeitos adversos. Além disso, reconhece-se que o tratamento com esta toxina é extremamente seguro quando é realizado por um profissional qualificado, que tem conhecimento dos pormenores relacionados com este fármaco, nomeadamente mecanismo de ação, efeitos adversos, considerações técnicas do produto (reconstituição, manipulação e armazenamento), contra-indicações e interações medicamentosas. Inclusivamente, questões relacionadas com a determinação correta do diagnóstico, conhecimento da anatomia, determinação exata dos pontos de aplicação e as dosagens adequadas do fármaco são fatores determinantes para o sucesso deste tratamento.

Apesar de ainda com grau de evidência discutível, os usos terapêuticos da TB revelam-se como tratamentos promissores nas diferentes patologias relacionadas a medicina dentária, relatadas nesta monografia. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, visto que ainda não se tem um conhecimento abrangente de como este fármaco funciona exatamente no corpo humano. Tal como evidenciado em recentes publicações sobre as alterações ósseas mandibulares após aplicações de TB nos músculos mastigatórios, estas alterações podem constituir fator de risco para doença periodontal, perda dentária e fratura óssea, especialmente nos casos de aplicações da toxina repetidas periodicamente. Contudo, a magnitude do risco e as consequências clínicas a longo prazo deste efeito adverso devem ser avaliados em futuros estudos mais amplos.

Inúmeros estudos que apresentam resultados variados podem ter limitações, tais como má seleção dos pacientes, falta de padronização de classificações, controvérsias em testes de diagnóstico, protocolo de aplicação utilizado e as diferentes dosagens. Tal como já citado nesta monografia, é importante destacar a proposta taxonómica das DTM, comum à AAOP e DC-TMD, sendo esta a classificação mais consensual e validada atualmente, com o intuito de padronizar as metodologias de investigação, interpretação de resultados, e consequentemente contribuir para uma prática clínica mais eficiente, com respaldo científico adequado. Assim, numa perspetiva futura, verifica-se a necessidade da realização de novos estudos randomizados, controlados, com critérios metodológicos rigorosos e homogêneos, amostras maiores e acompanhamentos a longo prazo, a fim de confirmar a real segurança e eficácia do uso terapêutico da TB em medicina dentária.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Acosta, R. T., Kelmer, F., Oliveira, C. G. de, & Oliveira, R. C. G. de. (2015). Uso da Toxina Botulínica como Meio Terapêutico para Tratamento de Assimetria Facial Causada por Hipertrofia do Músculo Masséter. *Revista Uningá Review*, 21, 24–26.
- Almeida, A. M., Fonseca, J., & Félix, S. (2016). *Dor Orofacial e Disfunções Temporomandibulares: Tratamento Farmacológico* (1ª edição). Lisboa: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.
- Alvarez-pinzon, N., Sigua-rodriguez, E. A., Goulart, D. R., Olate, S., Farah, G. J., & Filho, L. I. (2018). Toxina Botulínica para el Tratamiento de los Desórdenes Temporomandibulares. *International Journal of Odontostomatology*, 12(2), 103–109.
- Awan, K. H., Patil, S., Alamir, A. W. H., Maddur, N., Arakeri, G., Carrozzo, M., & Brennan, P. A. (2019). Botulinum Toxin in the Management of Myofascial Pain Associated with Temporomandibular Dysfunction. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 48(3), 192–200. <https://doi.org/10.1111/jop.12822>
- Ayhan, M., & Kasapoglu, S. C. I. and C. (2018). Combination of Medical and Surgical Treatments for Masseter Hypertrophy. *Case Reports in Dentistry*, 5. <https://doi.org/10.1155/2018/7168472>
- Baker, J. S., & Nolan, P. J. (2017). Effectiveness of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Chronic Masticatory Myofascial Pain: A Case Series. *Journal of the American Dental Association*, 148, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.denabs.2017.05.035>
- Balanta-Melo, J., Toro-Ibacache, V., Kupczik, K., & Buvinic, S. (2019). Mandibular Bone Loss After Masticatory Muscles Intervention with Botulinum Toxin: An Approach from Basic Research to Clinical Findings. *Toxins*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/toxins11020084>

- Barbosa, C., & Barbosa, J. (2017). *Toxina Botulínica em Odontologia*. (Elsevier, Ed.) (1st ed.). Rio de Janeiro.
- Batifol, D., Huart, A., Finiels, P. J., Nagot, N., & Jammet, P. (2018). Effect of intra-articular Botulinum toxin injections on temporo-mandibular joint pain. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 119(4), 319–324. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.06.002>
- Biasotto-Gonzalez, D. A. (2005). *Abordagem interdisciplinar das disfunções temporomandibulares* (1st ed.). Barueri: Manole.
- Bogucki, Z. A., & Kownacka, M. (2016). Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Dysfunction of the Masticatory System. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(3), 569–573. <https://doi.org/10.17219/acem/41923>
- Canales, G. D. la T., Câmara-souza, M. B., Amaral, C. F. do, Garcia, R. C. M. R., & Manfredini, D. (2017). Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), 727–734. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2092-4>
- Caner, Y., Aylin, D., Sema, K., Alper, G., & Selim, E. (2017). Botulinum toxin type a usage for preoperative treatment for dental implants placed in maxillary arches for full- arch restoration of patients with bruxism. *Clinical Oral Implants Research*, 28, 193.
- Donini, E. D., Tuler, W. F., & Amaral, M. A. (2013). Uso da toxina botulínica tipo A em pacientes com bruxismo reabilitados com prótese do tipo protocolo em carga imediata. *Rev Jornal Ilapeo, Curitiba*, 07, 39–45. Retrieved from http://www.naeo.com.br/artigos/last1/Artigo_05_Uso_da_toxina_botulinica_tipo_A_em_pacientes_com_bruismo_reabilitados_com_protese_do_tipo_protocolo_e_m_carga_imediata.pdf

- Erbguth, F. J. (2008). From poison to remedy : The chequered history of botulinum toxin. *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Fedorowicz, Z., Zuuren, E. J. van, & Schoones, J. (2013). Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007510.pub3>. www.cochranelibrary.com
- Filho, R. R., Zimmermann, G. S., & Gonçalves, G. S. (2016). Applications of botulinum toxin in Dentistry - Literature Review. *Journal of Dentistry and Oral Biology*, 1(3), 1013. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.12.015>
- Fonfria, E., Maignel, J., Lezmi, S., Martin, V., Splevins, A., Shubber, S., ... Krupp, J. (2018). The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins. *Toxins*, 10(5), 1–27. <https://doi.org/10.3390/toxins10050208>
- França, K., Kumar, A. B., Fioranelli, M., Lotti, T., Tirant, M., & Roccia, M. G. (2017). The history of Botulinum toxin: from poison to beauty. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167(1), 46–48. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0553-7>
- Francescon, A. A. (2014). *Uso da toxina botulínica no controle do bruxismo*. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Graduação em Odontologia - Universidade Federal de Santa Catarina.
- Gonçalves, S. (2016, May 30). Disfunção temporomandibular - perspectiva atual. *Jornal Dentistry*, pp. 22–24. Retrieved from <https://www.jornaldentistry.pt/pdf/OJD62Disfunção.pdf>
- Guarda-Nardini, L., Manfredini, D., Salamone, M., Salmaso, L., Tonello, S., & Ferronato, G. (2008). Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers : A Controlled Placebo Pilot Study. *The Journal of Craniomandibular Practice*, 26(2), 8–11.

Infarmed. (2013). *Vistabel*. Retrieved from http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45814&tipo_doc=fi

Infarmed. (2014). *Azzalure*. Retrieved from http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46069&tipo_doc=fi

Infarmed. (2016). *Bocouture*. Retrieved from http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51042&tipo_doc=fi

Infarmed. (2017). *Botox*. Retrieved from http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29406&tipo_doc=rcm

Ivask, O., Leibur, E., Akermann, S., Tamme, T., & Voog-Oras, Ü. (2016). Intramuscular botulinum toxin injection additional to arthrocentesis in the management of temporomandibular joint pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(4), e99–e106. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.05.008>

Jankovic, J. (2017). Botulinum Toxin: State of the Art Mechanism of Action and Pharmacology of BoNT. *Movement Disorders*, 32(8), 1131–1139. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>

Jankovic, J. (2018). An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*, 147, 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.09.003>

Kahn, A., Kün-Darbois, J. D., Bertin, H., Corre, P., & Chappard, D. (2019). Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.03.007>

- Kesikburun, S., Alaca, R., Aras, B., Tugcu, I., & Tan, A. K. (2014). Botulinum toxin injection for bruxism associated with brain injury: Case report. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 51(4), 661–664.
- Kukreja, R., & Singh, B. R. (2015). The botulinum toxin as a therapeutic agent : molecular and pharmacological insights. *Research and Reports in Biochemistry*, 5, 173–183.
- Metelo, C. de S. (2014). *Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica*. Tese de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Neto, C., Silva, A., Cardoso, L., Silva, S., & Barreira, J. L. (2009). Botulismo : um receio latente . *Nascer e Crescer*, 18(1), 25–28.
- Neves, P., Vicente, J., Cabrera, H., & Pantazi, I. (2018). Botulismo Alimentar : Uma Doença Esquecida. *Acta Medica Portuguesa*, 31(11), 691–693.
- Okeson, J. P. (2008). *Tratamento das Desordens Temporomandibulares e Oclusão* (6a edição). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Oliveira, T. V. (2017). *Uso da toxina botulínica na DTM de origem muscular revisão de literatura e relato de caso*. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Graduação em Odontologia - Universidade Federal de Santa Catarina.
- Ondo, W. G., Simmons, J. H., Shahid, M. H., Hashem, V., Hunter, C., & Jankovic, J. (2018). Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 90(7), e559–e564. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004951>
- Park, K., Lee, C., & Lee, J. (2016). Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 16(3), 151–157.

- Patel, A. A., Lerner, M. Z., & Blitzer, A. (2017). IncobotulinumtoxinA Injection for Temporomandibular Joint Disorder: A Randomized Controlled Pilot Study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 126(4), 328–333. <https://doi.org/10.1177/0003489417693013>
- Patil, S., Willett, O., Thompkins, T., Hermann, R., Ramanathan, S., Cornett, E. M., ... Kaye, A. D. (2016). Botulinum Toxin : Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Current Pain and Headache Reports*, 20(15), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0545-0>
- Pellett, S., Yaksh, T. L., & Ramachandran, R. (2015). Current Status and Future Directions of Botulinum Neurotoxins for Targeting Pain Processing. *Toxins*, 7, 4519–4563. <https://doi.org/10.3390/toxins7114519>
- Petracca, M., Guidubaldi, A., Ricciardi, L., Del, A., Mulas, D., Di, E., & Rita, A. (2015). Botulinum Toxin A and B in sialorrhea : Long-term data and literature overview. *Toxicon*, 107, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.014>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins : Biology , Pharmacology , and Toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69, 200–235.
- Prechel, U., Ottl, P., Ahlers, O. M., & Neff, A. (2018). The treatment of temporomandibular joint dislocation - A systematic review. *Deutsches Arzteblatt International*, 115(5), 59–64. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0059>
- Restivo, D. A., Panebianco, M., Casabona, A., Lanza, S., Marchese-Ragona, R., Patti, F., ... Quartarone, A. (2018). Botulinum toxin a for sialorrhoea associated with neurological disorders: Evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. *Toxins*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/toxins10020055>

- Rodrigues, M. F. P. M. (2017). *Abordagem terapêutica da toxina botulínica nas disfunções temporomandibulares*. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Samizadeh, S., & De Boulle, K. (2018). Botulinum neurotoxin formulations: Overcoming the confusion. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 11, 273–287. <https://doi.org/10.2147/CCID.S156851>
- Sandrini, G., Icco, R. De, Tassorelli, C., Smania, N., & Tamburin, S. (2017). Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *Journal of Headache and Pain*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0744-z>
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., & Goulet, J.-P. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache*, 28(1), 6–27. <https://doi.org/10.1007/BF00338494>
- Serra, C. C. (2014). *Abordagem Terapêutica da Toxina Botulínica em Patologias das Glândulas Salivares*. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Shackleton, T., Ram, S., Black, M., Ryder, J., Clark, G. T., & Enciso, R. (2016). The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: A systematic review with meta-analyses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.003>
- Shim, Y. J., Lee, M. K., Kato, T., Park, H. U., Heo, K., & Kim, S. T. (2014). Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: a polysomnographic evaluation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(3), 291–298.

- Sposito, M. M. de M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação Botulinic Toxin Type A : action mechanism. *Acta Fisiátrica*, 16(1), 25–37.
- Villa, S., Raoul, G., Machuron, F., Ferri, J., & Nicot, R. (2019). Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120(1), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.10.007>
- Wanitphakdeedecha, R., Ungakornpairote, C., Kaewkes, A., Sathaworawong, A., Lektrakul, N., & Manuskiatti, W. (2017). The efficacy of two formulations of botulinum toxin type A for masseter reduction : a split-face comparison study. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(5), 443–446.
- Yiannakopoulou, E. (2015). Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. *Pharmacology*, 95, 65–69. <https://doi.org/10.1159/000370245>
- Yoshida, K. (2018). Botulinum Neurotoxin Injection for the Treatment of Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation with and without Neurogenic Muscular Hyperactivity. *Toxins*, 10(5), 174. <https://doi.org/10.3390/toxins10050174>

